



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-126z Ravulizumab

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Ravulizumab [Neuromyelitis-optica-Spektrum-Störungen (NMOSD)]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Tabelle „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Satralizumab (Beschluss nach § 35a SGB V vom 06.01.2022)
Inebilizumab (Beschluss nach § 35a SGB V vom 19.01.2023)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ravulizumab	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung:</u> „Ultomiris wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4) -Antikörper sind.“
Eculizumab L04AA25 Soliris®	Soliris wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit <ul style="list-style-type: none"> - [...] - Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Patienten, die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind und einen schubförmigen Krankheitsverlauf zeigen.
Satralizumab L04AC19 Enspryng	Enspryng wird als Monotherapie oder in Kombination mit einer immunsuppressiven Therapie (IST) zur Behandlung von Neuro-myelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind (siehe Abschnitt 5.1).
Inebilizumab L04AA47 Uplizna	Uplizna ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) indiziert, die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G(AQP4-IgG)-seropositiv sind (siehe Abschnitt 5.1).

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2022-B-056 (Ravulizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 25. April 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	12
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	25
Referenzen.....	28
Anhang.....	29

Abkürzungsverzeichnis

Anti-B	Anti-B cell monoclonal antibodies
AQP4-IgG	Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin G
ARR	Annualized relapse rate
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
AZA	Azathioprine
C5	Anti-complement protein C5 monoclonal antibody
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EDSS	Expanded disability status scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IL-6	Anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibodies
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Ivlg	Intravenöse Immunglobuline
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MMF	Mycophenolate mofetil
MS	Multiple Sklerose
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMOSD	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen
OR	Odds Ratio
RCT	Randomized controlled trial
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erwachsene mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin G (AQP4-IgG) seropositiv sind.

Hinweis zur Synopse: „Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt“.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD)* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 09.12.2021 abgeschlossen. Nachträglich wurde die Gültigkeit der eingeschlossenen S2k-Leitlinie am 20.04.2022 überprüft. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 163 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 5 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Xue T et al., 2020 [5].

Different Targets of Monoclonal Antibodies in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Meta-Analysis Evidenced From Randomized Controlled Trials

Zielsetzung

[...] to investigate the significance of monoclonal antibodies for NMOSD and to explore the potential factors that might influence the efficacy and safety of monoclonal antibodies.

Methodik

Population:

- NMOSD patients

Intervention:

- Monoclonal antibodies (Rituximab, Eculizumab, Inebilizumab, Satralizumab, Tocilizumab)

Komparator:

- Placebo
- 3 studies (Nikoo et al., Zhang et al., and Yamamura et al.) used azathioprine in „placebo“ group

Endpunkte:

- Efficacy outcome
 - relapse risk
 - annualized relapse rate (ARR)
 - expanded disability status scale (EDSS) score change
- Safety outcome
 - adverse events
 - serious adverse events
 - (Serious adverse events were included in the adverse events. These were different from adverse events in that serious adverse events could interrupt the patient's daily activities and may lead to systemic medication or other treatment. Serious adverse events were able to incapacitate patients.)
 - mortality

Recherche/Suchzeitraum:

- Relevant studies screened from MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, and clinicaltrials.gov
- Search up to April 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- [...] unified standard of the Cochrane Collaboration to evaluate the risk of bias of RCTs

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Seven RCTs
 - Tahara et al. (22), Nikoo et al. (23), Cree et al. (24), Traboulee et al. (25), Zhang et al. (26), Yamamura et al. (27), Pittock et al. (29)

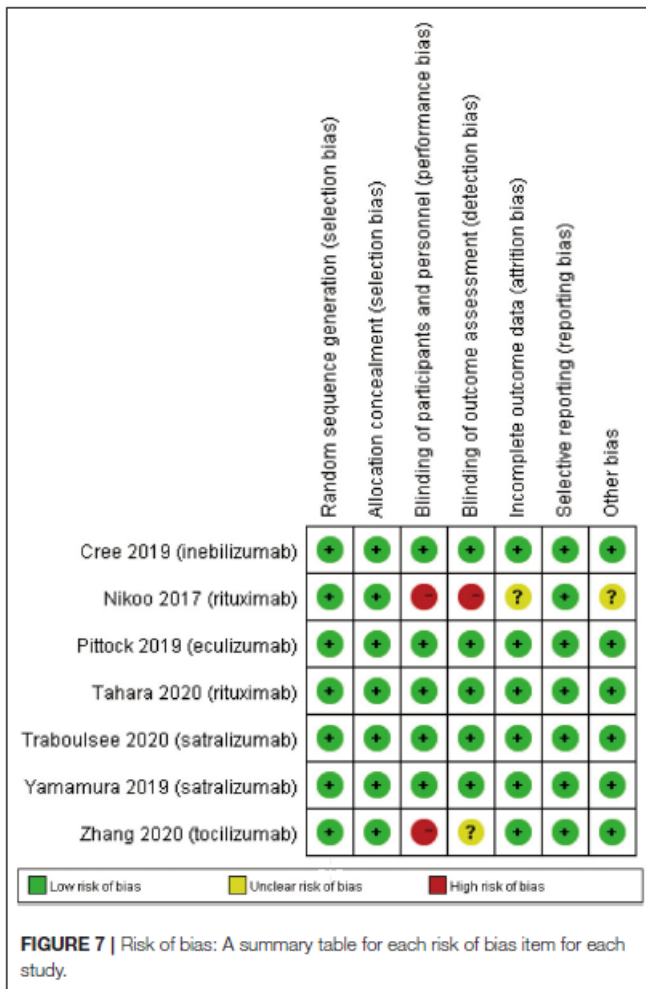
Charakteristika der Population:

- 775 patients
 - 485 in monoclonal antibody group: mean age 41.02, 11.34% male, and 88.66% female, 83.01% AQP4 seropositive and 16.99% AQP4 seronegative;
 - 290 in placebo group: mean age 41.29, 9.31% male, and 90.69% female, 81.38% AQP4 seropositive and 18.62% AQP4 seronegative
- Only patients in the Pittock et al. (29) were all AQP4 seropositive. (treatment: eculizumab)

TABLE 1 | Characteristics of the included studies.

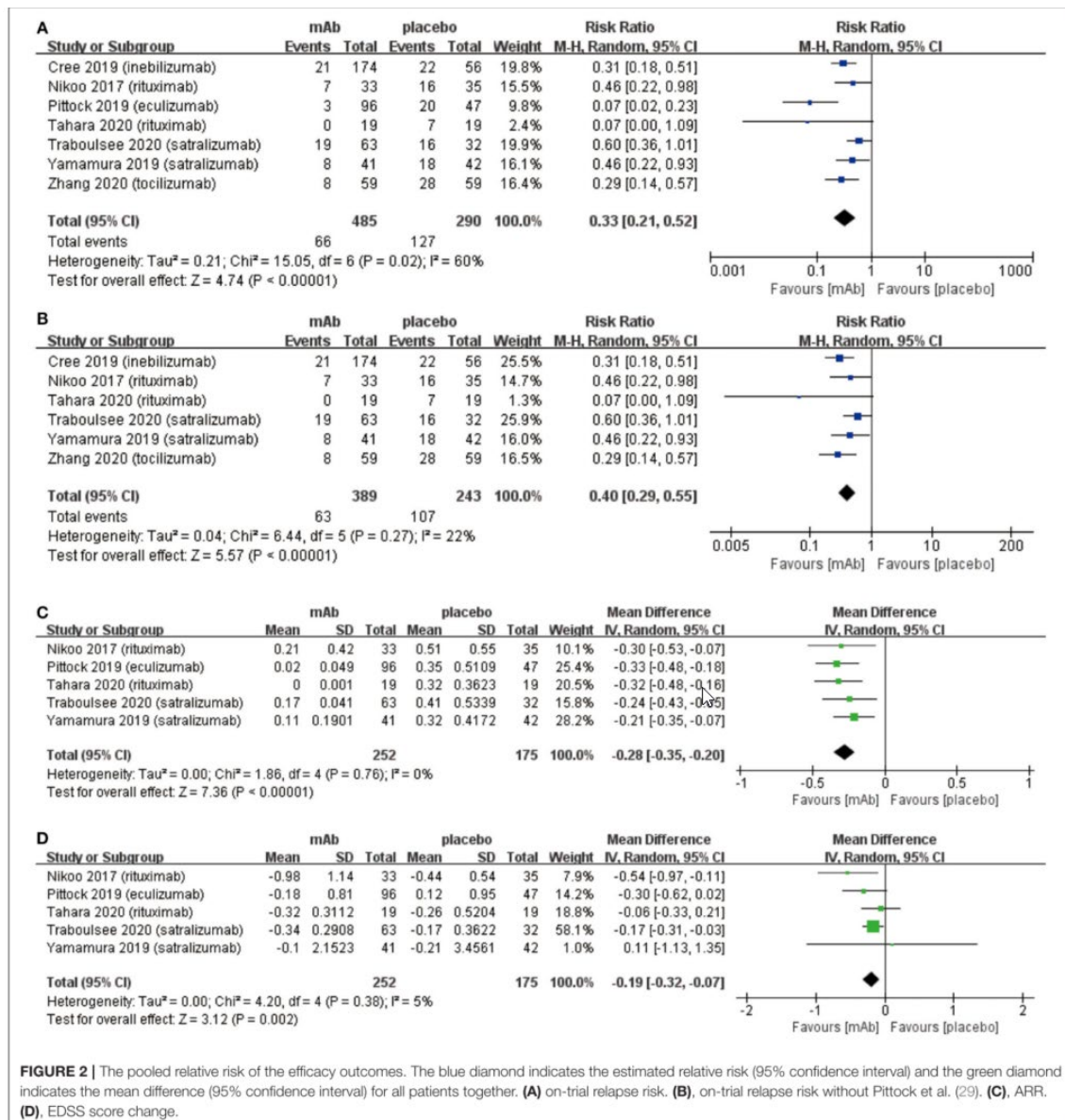
Study	Monoclonal antibody	Mechanism	Publications	Phase	Regions	Treatment group, (No. of participants)		Male (%)		Mean age \pm SD (year)		AQP4 seropositive (%)		Add-on drugs
						mAb	Placebo	mAb	Placebo	mAb	Placebo	mAb	Placebo	
Nikoo et al. (23) (NCT03002038)	Rituximab	CD20 B cell depletion	Journal of neurology	III	1 center in Iran	33	35(AZA)	12.1	20	35.33 \pm 8.98	32.35 \pm 9.56	39.4	57.1	Azathioprine (AZA) and prednisolone in placebo group.
Pittock et al. (29) (NCT01892345)	Eculizumab	C5 complement inhibitor	New England journal of medicine	III	70 centers in 18 countries	96	47	8	11	35.8 \pm 14.03	38.5 \pm 14.98	100	100	Immunosuppressive drugs in both group.
Cree et al. (24) (NCT02200770)	Inebilizumab	CD19 B cell depletion	Lancet	II / III	99 centers in 25 countries	174	56	9	11	43.0 \pm 11.6	42.6 \pm 13.9	93	93	Prednisone in both group.
Yamamura et al. (27) (NCT02028884)	Satralizumab	Interleukin-6 receptor blocker	New England journal of medicine	III	34 centers in 11 countries	41	42	10	5	40.8 \pm 16.1	43.4 \pm 12.0	66	67	AZA, mycophenolate mofetil, glucocorticoids in both group.
Tahara et al. (22) (UMIN00013453)	Rituximab	CD20 B cell depletion	Lancet neurology	II	8 centers in Japan	19	19	11	0	53	47	74	68	Oral glucocorticoids in both group.
Trabousee et al. (25) (NCT02073279)	Satralizumab	Interleukin-6 receptor blocker	Lancet neurology	III	44 centers in 13 countries	63	32	27	3	36.4 \pm 10.7	39.3 \pm 13.3	65	72	None.
Zhang et al. (26) (NCT03350633)	Tocilizumab	Interleukin-6 receptor blocker	Lancet neurology	II	6 centers in China	59	59(AZA)	7	10	48.1 \pm 13.4	45.3 \pm 14.5	85	90	Azathioprine (AZA) in placebo group.

Qualität der Studien:



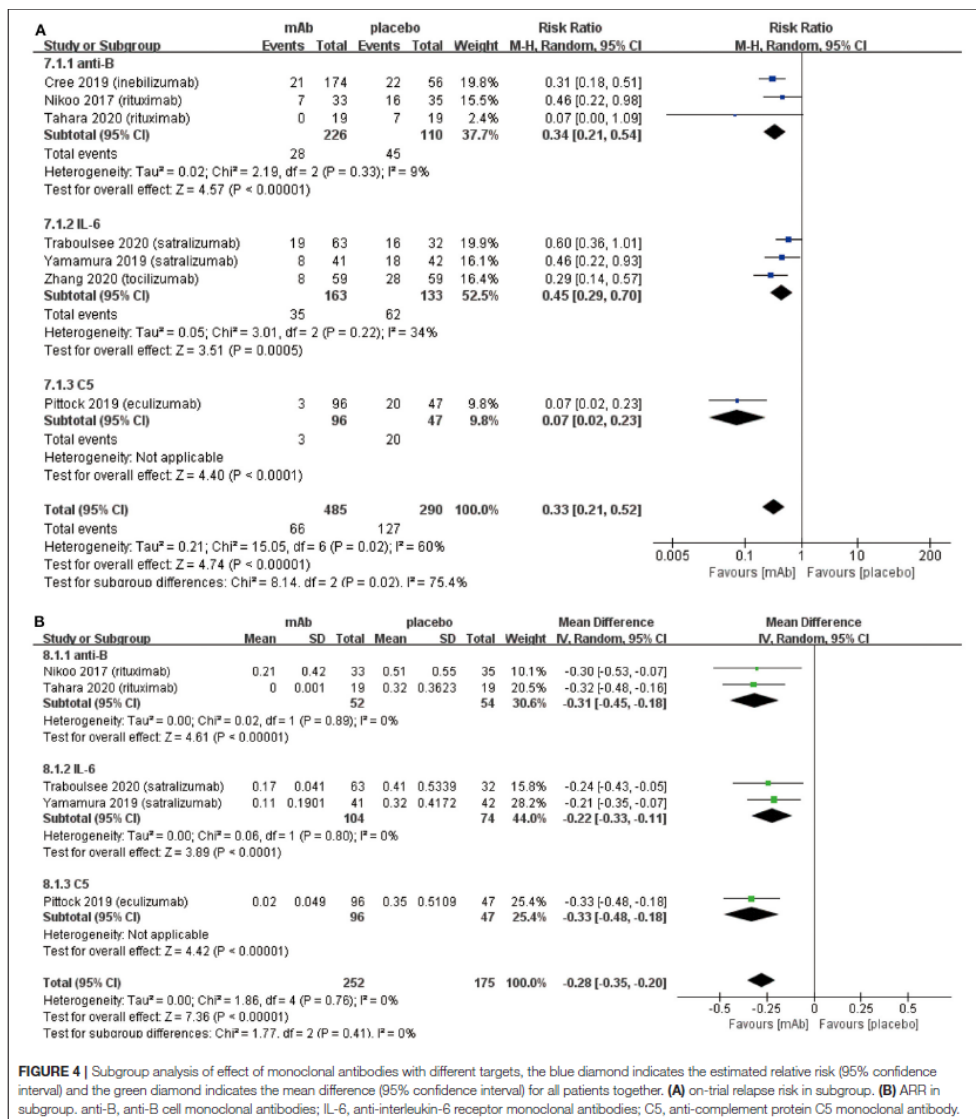
Studienergebnisse:

- relapse risk
 - On-trial relapse risk (RR 0.33, 95% CI 0.21 to 0.52, P < 0.00001; Figure 2A) was lower in the monoclonal antibody group than that in the placebo group
 - The heterogeneity of relapse risk was as high as 60%.
 - To find the source of heterogeneity, we carried out a sensitivity analysis which showed stable consolidated data.
 - In addition, we observed that when data from Pittock et al. (29) was excluded, the heterogeneity of relapse risk (Figure 2B) dropped to 22%. This indicated that the particularly low relapse risk of Eculizumab group in the study of Pittock et al. (29) led to the high heterogeneity.
- annualized relapse rate (ARR)
 - The monoclonal antibody group recovered with a lower ARR (mean -0.28, 95% CI -0.35-0.20, P < 0.00001; Figure 2C) than the placebo group.
- expanded disability status scale (EDSS) score change
 - The change related to the EDSS score (mean -0.19, 95% CI -0.32-0.07, P = 0.002; Figure 2D) of patients in the monoclonal antibody group decreased significantly compared with the placebo group.



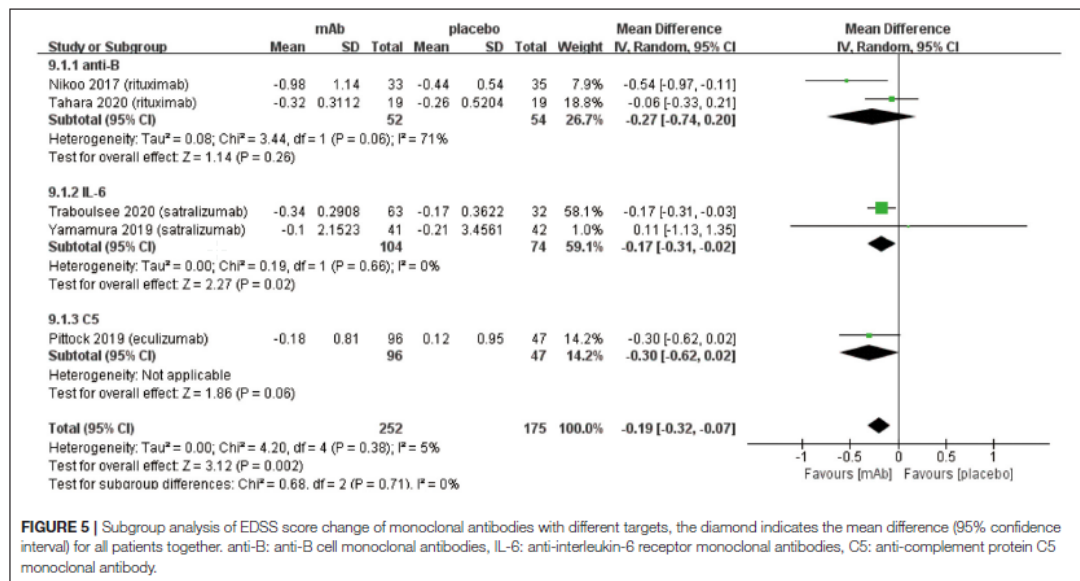
- adverse events
 - there were no significant differences observed in adverse events between the monoclonal antibody group and placebo group.
 - Adverse events mainly included: infusion related reactions, pain (limb, joint, or back), nasopharyngitis, and infection (upper respiratory or urinary tract), etc.
- serious adverse events
 - the frequency of serious adverse events (RR 0.78, 95% CI 0.61–1.00, P = 0.05) might have a downward trend in the monoclonal antibody group
- mortality
 - NMOSD patients had a very low mortality (3/775) in 7 included RCTs and no statistically significant difference was observed in mortality from the monoclonal antibody group to the placebo group.
- Subgroup analysis (three subgroups depending on the different targets)
 - anti-B cell monoclonal antibodies (anti-B) including: rituximab and inebilizumab (3 RCTs)

- anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibodies (IL-6) including: satralizumab and tocilizumab (3 RCTs)
- anti-complement protein C5 monoclonal antibody (C5) including: eculizumab (1 RCT)
- Relapse risk, subgroups
 - eculizumab showed lower relapse risk (anti-B: RR 0.34, 95% CI 0.21–0.54, $P < 0.00001$; IL-6: RR 0.45 95% CI 0.29–0.70, $P = 0.0005$; C5: RR 0.07, 95% CI 0.02–0.23, $P < 0.0001$; Figure 4A) than other monoclonal antibodies.
- annualized relapse rate, subgroups
 - no significant differences observed in ARR (anti-B: RR –0.31, 95% CI –0.45–0.18, $P < 0.00001$; IL-6: RR –0.22, 95% CI –0.33–0.11, $P < 0.0001$; C5: RR –0.33, 95% CI –0.48–0.18, $P < 0.00001$; Figure 4B) among subgroups.



EDSS score change, subgroups

- From the perspective of the EDSS score change (anti-B: RR –0.27, 95% CI –0.74–0.20, $P = 0.26$; IL-6: RR –0.17, 95% CI –0.31–0.02, $P = 0.02$; C5: RR –0.30, 95% CI –0.62–0.02, $P = 0.06$; Figure 5), we detected that anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibodies exhibited significantly a better performance to improve functional recovery than other monoclonal antibodies.



- Adverse events and serious adverse events, subgroups
 - no apparent differences were observed among different subgroups.

Fazit der Autoren

Based on the results of this meta-analysis, we consider that monoclonal antibody therapy is effective and safe for the treatment of NMOSD.

In conclusion, monoclonal antibody therapy could effectively reduce the relapse risk, ARR, EDSS score and serious adverse events in NMOSD patients. During analysis, no significant differences were observed in adverse events and mortality between monoclonal antibody and placebo groups.

Kommentare zum Review

- In diesem Anwendungsgebiet sind nur Eculizumab und Satralizumab zugelassen. Die hier ebenfalls dargestellten Therapien Rituximab, Inebilizumab, Tocilizumab haben zum jetzigen Zeitpunkt keine Zulassung im Anwendungsgebiet.
- Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:
 - Xue T et al., 2020 [4].
 - Kong F et al., 2021 [3].

3.3 Leitlinien

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2021 [1,2] .

Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen

Zielsetzung/Fragestellung

Ziel dieser Leitlinie ist es, das aktuelle Wissen zur Diagnostik und Therapie der MS und verwandter Erkrankungen zusammenzufassen. In diesem Sinne befasst sich die vorgelegte neue S2k-Leitlinie mit den aktuellen Standards zur Diagnose, der Akuttherapie von Schüben und der prophylaktischen immunmodulatorischen Therapie der MS, der NMOSD und der MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz, hinsichtlich der Therapie von Neuromyelitis-optica-Spektrum-Störungen (NMOSD) und ihrer Relevanz für den deutschen Versorgungskontext, wird die Leitlinie ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft nicht zu (S2k-LL; siehe unten);
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft teilweise zu (Empfehlung und Empfehlungsgrad identifizierbar; Verknüpfung zu Evidenz nur über Hintergrundtext; Evidenzbewertung nicht vorgenommen; Konsensstärke angegeben);
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft zu (Stand der Leitlinie ist der 17. Februar 2021. Die Leitlinie war bis zum 17. Februar 2022 gültig. Die Gültigkeit wurde bis 31.08.2022 verlängert. Das nächste Update ist nach spätestens 12 Monaten (Quartal 1/ 2022) geplant.)

Recherche/Suchzeitraum:

- Eine systematische Literaturrecherche und Analyse der Evidenz war für die gewählte Leitlinien-Entwicklungsstufe S2k nicht obligatorisch. Ausgangspunkt der Leitlinienentwicklung war für das Kapitel A eine ausführliche Analyse der 2018 erschienenen europäischen LeitlinieECTRIMS/EAN Leitlinie zur pharmakologischen Therapie der MS1. Darüber hinaus liegen den Erläuterungen und Empfehlungen der Leitlinie Pubmed-Recherchen zur publizierten Evidenz zugrunde (Originalarbeiten und klinische Studien; Suchergebnisse bis zum 01.12.2020).
- Soweit für die jeweiligen Fragestellungen aus Sicht der Leitliniengruppe keine ausreichende Evidenz zur Verfügung stand, wurde auf Expertenmeinungen aus der Leitliniengruppe und den beteiligten Fachgesellschaften zurückgegriffen und dies im Text entsprechend kenntlich gemacht.

GoR

- Die Empfehlungen dieser Leitlinie graduieren wie folgt (AWMF-konform):
 - Starke Positiv-Empfehlung: „Soll“
 - Abgeschwächte Positiv-Empfehlung: „Sollte“
 - Offene Empfehlung: „Kann“
 - Starke Negativ-Empfehlung: „Soll nicht“
 - Abgeschwächte Negativ-Empfehlung: „Sollte nicht“

Sonstige methodische Hinweise

- S2k Leitlinie
- Die mehr als 200 Empfehlungen und Statements wurden zwischen Juni 2018 und Februar 2021 in vier Kommissionssitzungen und 21 online-gestützten Delphi-Abstimmungen verabschiedet.
- Das Vorgehen zur Erstellung der LL wird im Leitlinienreport dargelegt.
- Es wird eine regelmäßige (spätestens jährliche) Aktualisierung der Leitlinie nach dem Konzept einer „Living Guideline“ erfolgen.
- Die Gültigkeit der Leitlinie wurde nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat bis 31.08.2022 verlängert. Sie war ursprünglich bis zum 17. Februar 2022 gültig.

Die Konsensstärken wurden nach AWMF-Regelwerk wie folgt klassifiziert:

Zustimmungswert	Konsensstärke
> 95%	Starker Konsens
> 75% bis 90%	Konsens
> 50% bis 75%	Mehrheitliche Zustimmung
< 50%	Kein Konsens

E.1.2 Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) – Schubtherapie

Empfehlung E7 (starker Konsens): Die Therapie eines NMOSD-Schubs soll so früh wie möglich nach Schubbeginn erfolgen.

- Es gibt gute Evidenz, dass die frühe Behandlung eines NMOSD-Schubs entscheidend für das Therapieansprechen ist; bereits wenige Tage Verzögerung vermindern das therapeutische Ansprechen (Bonnar et al. 2018; Kleiter et al. 2016 und 2018).

Empfehlung E8 (starker Konsens): Als Ersttherapie eines NMOSD-Schubs soll eine hochdosierte Glukokortikoidtherapie (1.000 mg/d Methylprednisolon über 5 Tage) erfolgen.

- Die Wirksamkeit einer hochdosierten intravenösen Steroidtherapie (an fünf aufeinanderfolgenden Tagen je 1.000 mg/d Methylprednisolon) konnte in mehreren Fallserien und Kohortenuntersuchungen gezeigt werden (Kleiter et al. 2016; Nakamura et al. 2010; Yamasaki et al. 2016).

Empfehlung E9 (Konsens): Der hochdosierten Glukokortikoidtherapie sollte sich eine orale Ausschleichphase anschließen.

- Daten zum Nutzen einer oralen Ausschleichphase mit Steroiden liegen nicht vor. Zur Rezidivprophylaxe ist es jedoch gängige Praxis, eine orale Ausschleichphase anzuschließen.

Empfehlung E10 (Konsens): Bei gutem Ansprechen auf eine Apheresetherapie bei früheren Erkrankungsschüben soll die Plasmapherese/Immunadsorption als Ersttherapie eines Erkrankungsschubs erfolgen.

Empfehlung E11 (Konsens): Auch bei einer Myelitis als Manifestation der NMOSD kann eine Plasmapherese/Immunadsorption als Ersttherapie des Schubs erwogen werden.

- Der erfolgreiche Einsatz einer Apheresetherapie als Ersttherapie wurde insbesondere bei Patienten berichtet, die bereits bei früheren Erkrankungsschüben gut auf eine Plasmapherese/Immunadsorption angesprochen haben oder die eine Myelitis haben (Kleiter et al. 2016 und 2018).

Empfehlung E12 (starker Konsens): Bei nicht ausreichender Besserung der neurologischen Symptomatik soll sich der zweite Behandlungszyklus (Apheresetherapie) ohne Therapiepause an den ersten Behandlungszyklus anschließen.

- Als Zweitlinientherapie bei nicht ausreichender Besserung oder weiterer Verschlechterung der neurologischen Symptomatik wird in der Regel eine Apheresetherapie (Plasmapherese oder Immunadsorption, fünf bis sieben Zyklen) durchgeführt.
- Die Wirksamkeit der Aphereseverfahren in der Behandlung von NMOSD-Schüben wurde in retrospektiven Fallserien und einer größeren Kohortenstudie gezeigt (Bonnann et al. 2009, 2015 und 2018; Merle et al. 2012; Kim et al. 2013; Lim et al. 2013; Abboud et al. 2016; Faissner et al. 2016; Kleiter 2016 und 2018; Batra et al. 2017; Srisupa-Olan et al. 2018). Bisher konnte keine Überlegenheit für eines der beiden eingesetzten Aphereseverfahren gezeigt werden (Kleiter et al. 2018).
- Ein früher Beginn der Apheresetherapie ist mit einem besseren klinischen Ansprechen assoziiert; bereits wenige Tage Verzögerung in der Therapieeinleitung können das Therapieansprechen verringern (Bonnann et al. 2018; Kleiter et al. 2016 und 2018).

Empfehlung E13 (Konsens): Die Hinzunahme einer Apheresetherapie unter noch laufender Steroidtherapie sollte bei klinischer Verschlechterung erwogen werden.

- In einer Studie an 32 NMOSD-Patienten mit einer Optikusneuritis zeigte sich, dass eine rasche sequenzielle Therapie mit Steroiden und sofort angeschlossener Plasmapherese einer alleinigen Glukokortikoidtherapie überlegen ist (Magana et al. 2011). Neben dem sequenziellen Einsatz gibt es auch Überlegungen zur parallelen Therapie mit Steroiden und Plasmapherese (Bonnann et al. 2018).

E.1.3 NMOSD – Langzeittherapie

E.1.3.1 Allgemeines

Empfehlung E14 (starker Konsens): Da die NMOSD in der Regel mit wiederholten und oft schweren Erkrankungsschüben einhergeht, soll eine Immuntherapie bei sicherer Diagnose einer NMOSD bereits nach dem ersten Schub begonnen werden.

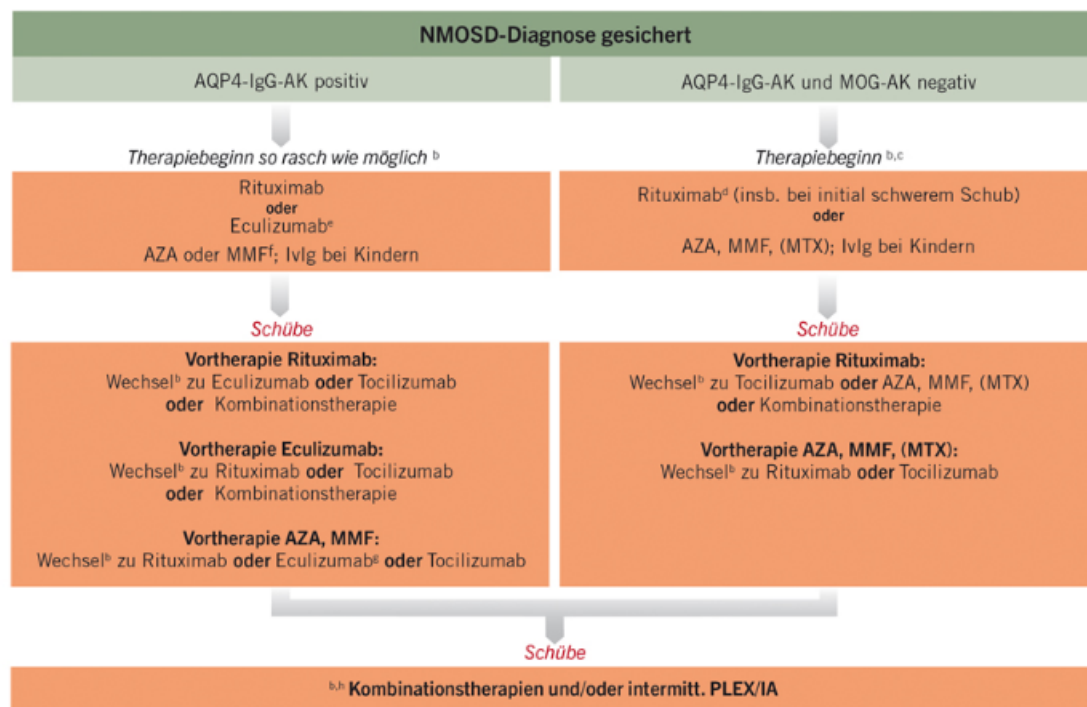
Empfehlung E15 (starker Konsens): Bei V.a. AQP4-IgG-AK-negative NMOSD sollte bei initial schwerem Erkrankungsschub (z. B. mit langstreckiger Myelitis oder schwerer Optikusneuritis) der Beginn einer Immuntherapie erwogen werden.

Empfehlung E16 (Konsens): Bei Diagnosestellung und Initiierung einer Immuntherapie sowie nach erneuten Erkrankungsschüben und nachfolgenden Therapiewechseln sollten überlappend orale Steroide in absteigender Dosierung über drei bis sechs Monate zusätzlich gegeben werden, um weitere Schübe zu verhindern (z. B. im 1. Monat Prednisolon 20–30 mg/d, 2.–3. Monat 10–20 mg/d.

Empfehlung E17 (Konsens): Bei Beginn einer Immuntherapie der NMOSD sollen die Krankheitsaktivität und der AQP4-IgG-Antikörperstatus berücksichtigt werden.

- Die NMOSD geht in der Regel mit wiederholten und oft schweren Erkrankungsschüben einher. Es kann dadurch zu einer raschen Akkumulation einer relevanten Behinderung kommen mit Erblindung und/oder Rollstuhlpflichtigkeit unabhängig von Antikörperstatus und Titer (Jarius et al. 2012; Kleiter et al. 2016).
- Daher ist neben der intensiven Schubtherapie die Prävention neuer Schubereignisse sehr wichtig (siehe Abbildung E2). Monophasische Verläufe sind bei der NMOSD selten, und bei Diagnosestellung einer NMOSD besteht ein Risiko für weitere Schübe. Auch Patienten mit spätem Erkrankungsbeginn (late onset > 50 Jahre) können einen schweren Verlauf aufweisen (Collongues et al. 2014; Seok et al. 2017; Carnero Contentti et al. 2020) und zeigen eine schlechtere Remission nach Schüben (Kleiter et al. 2016).
- Da je nach Immuntherapie mit einer Wirklatenz von bis zu einigen Monaten zu rechnen ist, wird in der Anfangsphase eine orale Steroidtherapie beibehalten.

Abbildung E2: NMOSD-Langzeittherapie^a



^a bis auf Eculizumab sind alle Therapien off-label

^b bei Beginn oder Wechsel einer Immuntherapie überlappend orale Steroide über 2–3 Monate

^c Therapiebeginn insbes. bei initial schwerem erstem Schub (LETM, schwere ON)

^d insbes. bei schwerem erstem Schub; Alter/Kinderwunsch berücksichtigen

^e zugelassen ab dem zweiten Schub

^f bei stabil eingestellten Patienten fortführen; bei Komorbiditäten oder Kontraindikationen für Rituximab/Eculizumab

^g Die Therapie mit AZA, MMF kann unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, Krankheitsaktivität und Verträglichkeit insbesondere bei Umstellung auf Eculizumab beibehalten werden

^h Es liegen nur wenig Erfahrungen bei mehrfachen Therapiewechseln vor, und es können keine eindeutigen Empfehlungen zu Therapiesequenzen ausgesprochen werden

- Auswertungen des deutschlandweiten NMOSD-Registers der Neuromyelitis-optica-Studiengruppe (NEMOS) zeigten dabei positive Effekte von Rituximab und Azathioprin auf den Erkrankungsverlauf der NMOSD (Stellmann et al. 2017), und auch für MMF liegen Daten vor (Huang et al. 2018).
- Außerdem gibt es Fallserien und eine offene randomisierte Phase-II -Studie (Vergleichsstudie mit Azathioprin) zum Einsatz des – gegen Interleukin-6 gerichteten – monoklonalen Antikörpers Tocilizumab in der Therapie der therapierefraktären oder hochaktiven NMOSD (Araki et al. 2014; Ringelstein et al. 2015; Zhang et al. 2020), die positive Effekte mit Reduktion von Schüben bei der NMOSD gezeigt haben, sodass Tocilizumab in den letzten Jahren zunehmend bei der NMOSD eingesetzt wurde. Diese Therapien (Rituximab, Azathioprin, MMF und Tocilizumab) sind jedoch alle „off-label“, und es liegen zu diesen Medikamenten im direkten Vergleich der Wirksamkeit untereinander keine Daten aus randomisiert-doppelblinden Studien vor.

- 2019/2020 wurden nun erstmals vier randomisiert-kontrollierte, doppelblinde Multizentren-Studien publiziert, in denen die drei neuen Substanzen Eculizumab (ein Komplementinhibitor), Inebilizumab (MEDI-551; ein gegen CD-19 gerichteter, B-Zell-depletierender Antikörper) und Satralizumab (SA 237; ein weiterentwickelter Antikörper gegen den Interleukin-6-Rezeptor) als Mono- oder Add-on-Therapie zu einer bestehenden Immunsuppression (siehe Tabelle E1 (siehe Anhang, Abbildung 1)) gegen Plazebo verglichen worden sind (Cree et al. 2019; Pittock et al. 2019; Traboulsee et al. 2020; Yamamura et al. 2019). Die Einschlusskriterien und Studiendesigns waren dabei leicht unterschiedlich (siehe Tabelle E1 (siehe Anhang, Abbildung 1)), und es wurden entweder ausschließlich oder überwiegend AQP4-IgG-AK-positive Patienten rekrutiert. Die Patienten mussten in allen Studien Krankheitsaktivität in Form von Schüben in den zwei Jahren vor Studieneinschluss aufweisen.
- In allen Studien wurde der primäre Endpunkt erreicht, und in Deutschland wurde im August 2019 Eculizumab als erste Therapie zur Behandlung der AQP4-IgG-AK-positiven NMOSD mit schubförmigem Krankheitsverlauf zugelassen. In der Schweiz sind inzwischen Eculizumab und Satralizumab für die Behandlung der AQP4-IgG-AK-positiven NMOSD zugelassen, und nur in den USA stehen bereits alle drei Medikamente zur Verfügung (Stand: Feb. 2021).
- Die Langzeiterfahrungen zu allen neuen Medikamenten aus den Studien zur NMOSD sind noch begrenzt

E.1.3.2 Azathioprin

- Zu Azathioprin gibt es eine prospektive Kohortenstudie sowie mehrere retrospektive Studien, die eine Wirksamkeit mit Reduktion von Schüben und Stabilisierung des EDSS bei Patienten mit NMOSD zeigen (Mandler et al. 1998; Bichuetti et al. 2010; Costanzi et al. 2011; Elson et al. 2014; Bichuetti et al. 2019; Espiritu & Pasco 2019; Luo et al. 2020). Auch in einer randomisierten offenen Vergleichsstudie mit Rituximab führte die Behandlung mit Azathioprin zu einer signifikanten Reduktion der Schubrate gegenüber dem der Studie vorausgehenden Zeitraum (Nikoo et al. 2017).
- Azathioprin wird in einer Dosis von 2,5–3 mg/kg/KG/d per os angewendet; Dosisfindungsstudien zu Azathioprin in der Indikation NMOSD gibt es jedoch nicht. Auch die Zeit bis zum vollen Wirkungseintritt ist nicht bekannt. Daher wird Azathioprin in den ersten vier bis sechs Monaten mit einem oralen Steroid kombiniert (z. B. im 1. Monat Prednisolon 20–30 mg/d, 2.–3. Monat 10–20 mg/d) (Mandler et al. 1998; Bichuetti et al. 2010; Costanzi et al. 2011; Elson et al. 2014).

E.1.3.3 Mycophenolat-Mofetil

- In mehreren retrospektiven Analysen und einzelnen prospektiven Kohortenstudien konnte mit einer Schubratenreduktion und Stabilisierung des EDSS ein günstiger Effekt auf den Erkrankungsverlauf der NMOSD gezeigt werden (Jacob et al. 2009; Huh et al. 2014; Montcuquet et al. 2017; Huang et al. 2018). In offenen Vergleichsstudien aus China konnte für MMF eine dem Azathioprin vergleichbare Wirksamkeit gezeigt werden (Jeong et al. 2016; Chen et al. 2017)

E.1.3.4 Rituximab

Empfehlung E18 (Konsens): Da für Rituximab als unmittelbar B-Zell-depletierenden Antikörper ein rascher Wirkungseintritt anzunehmen ist und in mehreren Fallserien für Rituximab eine deutliche Schubratenreduktion beschrieben wurde, soll Rituximab bei Patienten mit Diagnose einer NMOSD und schwerem erstem Schub (deutliche

Beeinträchtigung oder inkomplette Remission trotz Schubtherapie) und bei jungen Patientinnen mit Kinderwunsch als Therapie der ersten Wahl eingesetzt werden.

Empfehlung E19 (Konsens): Bei anhaltender Schubaktivität unter bestehender Therapie oder Nebenwirkungen soll ein Therapiewechsel erfolgen. Bei Vortherapie mit Azathioprin/MMF kann eine Umstellung auf Rituximab erfolgen. Bei AQP4-IgG-AK-positiver NMOSD und Vortherapie mit Rituximab sollte eine Umstellung auf Eculizumab erfolgen.

Empfehlung E20 (Konsens): Patienten mit NMOSD, die einen stabilen Erkrankungsverlauf und gute Verträglichkeit unter einer Off-label-Therapie aufweisen, sollten nicht umgestellt werden.

- Seit 2005 konnten mehrere Fallserien, retrospektive Analysen und offene prospektive Kohortenstudien eine Reduktion der Schubrate durch Rituximab bei NMOSD belegen (Mealy et al. 2014; Damato et al. 2016; Nikoo et al. 2017; Stellmann et al. 2017; Cabre et al. 2018). Dies wird auch durch eine erste Metaanalyse zur Behandlung mit Rituximab bei NMOSD gestützt, in die insgesamt 25 Studien eingeschlossen wurden. In diesem Kollektiv führte die Rituximab-Behandlung zu einer Reduktion der mittleren jährlichen Schubrate um 0,79 und zu einer signifikanten Verbesserung des mittleren EDSS um 0,64 (Damato et al. 2016). In der Mehrzahl dieser Studien erhielten die Patienten Rituximab erst als Second-Line-Therapie und waren häufig mit einer oder mehreren Therapien vorbehandelt.
- Eine rezente randomisierte und doppelblinde Plazebokontrollierte Studie aus Japan mit 38 AQP4-IgG-AK-positiven Patienten ergab keine Schübe bei den mit Rituximab behandelten Patienten im Vergleich zu Plazebo und somit deutlich positive Therapieeffekte durch Rituximab (Tahara et al. 2020).
- Es liegen retrospektive Fallserien und Beobachtungsstudien vor, die anhaltende Therapieeffekte und ein bislang günstiges Nebenwirkungsprofil bei Langzeittherapie mit Rituximab von bis zu zehn Jahren mit anhaltender B-Zell-Depletion bei NMOSD und bei Patienten mit rheumatoider Arthritis zeigen (Pellkofer et al. 2011; Kim et al. 2013; van Vollenhofen et al. 2015).
- Randomisierte und verblindete Vergleichsstudien zwischen Rituximab und anderen bei der NMOSD angewendeten Substanzen gibt es nicht, allerdings eine randomisierte offene prospektive Vergleichsstudie zwischen Rituximab und Azathioprin, die eine Überlegenheit von Rituximab nach einem Jahr gezeigt hat (Nikoo et al. 2017). Retrospektive Fallserien und Beobachtungen weisen ebenfalls auf eine überlegene Wirksamkeit von Rituximab gegenüber anderen Immuntherapeutika hin (z. B. Jeong et al. 2016).

E.1.3.5 Eculizumab

Empfehlung E21 (starker Konsens): Eculizumab sollte bei Patienten mit AQP4-IgG-AK-positiver schubförmiger (d. h. ab dem zweiten Schub) NMOSD nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung unter Einbeziehung von Krankheitsaktivität und möglichen Therapiealternativen eingesetzt werden. Insbesondere vorbehandelte NMOSD-Patienten mit anhaltender Schubaktivität können mit Eculizumab behandelt werden.

- Es liegen publizierte Daten aus einer offenen Phase-II -Studie (Pittock et al. 2013) und einer Plazebo-kontrollierten randomisierten Phase-III -Studie (Pittock et al. 2018) vor, die beide positive Effekte auf den Erkrankungsverlauf bei Patienten mit hochaktiver, AQP4-IgG-AK-positiver NMOSD gezeigt haben.

- In der Phase-III -Studie wurde Eculizumab (2 : 1 Eculizumab versus Plazebo) verblindet bei AQP4-IgG-AK-positiven Patienten mit mind. zwei Schüben in den letzten zwölf Monaten oder drei Schüben in den letzten 24 Monaten (n = 143) mit oder ohne zusätzliche – vorbestehende – Immuntherapie gegeben. 24 % der eingeschlossenen Patienten erhielten keine zusätzliche Immuntherapie, die anderen Patienten hatten zusätzlich verschiedene immunsuppressive Therapien (v. a. Azathioprin, MMF +/- orale Steroide). 32 % der Patienten waren zuvor (letzte Behandlung mehr als drei Monate zurückliegend) mit Rituximab therapiert worden. Die verblindete Phase wurde fortgeführt, bis 23 Schübe aufgetreten waren (Time-to-event-Design), gefolgt von einer offenen Extensionsphase. In der verblindeten Phase führte die Behandlung mit Eculizumab zu einer hoch signifikanten Reduktion des Risikos, einen Schub zu erleiden: Nur drei von 96 Patienten der Eculizumab-Gruppe (3 %, alle mit immunsuppressiver Begleittherapie) entwickelten einen Schub gegenüber 20 von 47 (43 %) in der Plazebogruppe ($p < 0,001$). Es trat kein Fall einer Meningokokkensepsis auf (eine Meningokokkenimpfung war obligat). Ein Patient, der Eculizumab zusammen mit Azathioprin erhielt, verstarb an einem pulmonalen Empyem.
- In der Phase-II -Studie traten nach Beenden der Therapie mit Eculizumab bei den Patienten wieder vermehrt Schübe auf (Pittock et al. 2013). Das Beenden einer zusätzlichen immunsuppressiven Therapie unter Eculizumab-Therapie bei der NMOSD ist bislang nicht untersucht, daher kann ein erneutes Auftreten von Krankheitsaktivität nach Reduktion oder Absetzen einer immunsuppressiven Co-Medikation nicht sicher ausgeschlossen werden.

E.1.3.6 Andere Therapien/therapierefraktäre NMOSD

- Bei weiteren Schüben unter den oben genannten Medikamenten trotz ausreichend langer Therapiedauer und Dosis oder bei Nebenwirkungen stehen weitere Therapieoptionen und auch Kombinationstherapien zur Verfügung. Diese jeweils individuelle Therapieentscheidung hängt u. a. ab vom AQP4-IgG-AK-Status, vom Alter des Patienten, von Nebenwirkungen und Begleiterkrankungen.

1.3.6.1 Tocilizumab

- Es gibt Fallserien und eine offene randomisierte Phase-II -Studie als Vergleichsstudie mit Azathioprin (TANGO-Studie) zum Einsatz des monoklonalen Antikörpers Tocilizumab in der Therapie der therapierefraktären oder hochaktiven NMOSD (Araki et al. 2014; Ringelstein et al. 2015; Zhang et al. 2020). In der in China durchgeführten nicht verblindeten, aber randomisierten TANGO-Studie war die Mehrheit der Patienten (80 %) AQP4-IgG-AK positiv, und Patienten hatten unter Tocilizumab (14 %) signifikant weniger Schübe als unter Azathioprin (47 %). Dieser Effekt war bei Patienten mit zusätzlichen Autoimmunerkrankungen stärker als bei Patienten ohne zusätzliche Autoimmunerkrankungen (Zhang et al. 2020).

1.3.6.2 Kombinationstherapien und intermittierende Apherese

Empfehlung E22 (Konsens): Bei anhaltenden Schüben (trotz ausreichend langer und ausreichend dosierter Vorbehandlung mit Rituximab oder Eculizumab) kann eine Kombinationstherapie oder die Therapie mit Tocilizumab erwogen werden. Bei weiteren Erkrankungsschüben kann eine intermittierende Apheresetherapie erfolgen.

- In Einzelfällen wurde über eine Stabilisierung der NMOSD durch eine intermittierende Apheresetherapie berichtet (Miyamoto et al. 2009).

1.3.6.3 Immunglobuline

Empfehlung E23 (Konsens): Bei vorliegender Kontraindikation (z.B. schwere Infektionen) für eine immunsuppressive Therapie und bei Kindern mit NMOSD können i. v. Immunglobuline (Ivlg) eingesetzt werden.

- In einzelnen Fallberichten wurde eine Schubratenreduktion durch hochdosierte intravenöse Immunglobuline (Ivlg) beschrieben (Okada et al. 2007; Viswanathan et al. 2015). Dabei wird in Anlehnung an andere neuroimmunologische Erkrankungen mit Immunglobulinen einmal monatlich in hohen Dosen (0,4–1g/kg KG/Monat i. v.) therapiert (Fazekas et al. 2008; Eftimov et al. 2013).

1.3.6.4 Mitoxantron, Methotrexat und Cyclophosphamid

Empfehlung E24 (Konsens): Aufgrund des Nebenwirkungsprofils (Kardiotoxizität, Leukämie) und der begrenzten Therapiedauer soll Mitoxantron nur als Reservemedikament bei der NMOSD zum Einsatz kommen.

- Für Mitoxantron konnten positive Effekte und eine Stabilisierung des Erkrankungsverlaufs bei Patienten mit NMOSD gezeigt werden (Kim et al. 2011; Cabre et al. 2013)

Empfehlung E25 (Konsens): Methotrexat kann bei Patienten mit Kontraindikationen/intolerablen Nebenwirkungen für/unter andere/n Immunsuppressiva und/oder bei Patienten mit rheumatologischen Begleiterkrankungen erwogen werden.

- In einigen Fallserien konnten positive Effekte von Methotrexat, meist in Kombination mit zusätzlich niedrig dosierten oralen Steroiden, auf den Erkrankungsverlauf der NMOSD gezeigt werden (Kitley et al. 2013; Ramanathan et al. 2014).
- Cyclophosphamid ist keine Therapiealternative in der Behandlung der NMOSD; einzelne Berichte zeigen eine nicht ausreichende Wirksamkeit (Bichueti et al. 2012).

E.1.3.7 Ungeeignete Therapien bei NMOSD

Empfehlung E26 (starker Konsens): Interferone, Glatirameramide, Natalizumab, Fingolimod, Dimethylfumarat und Alemtuzumab sollen für die Behandlung der NMOSD nicht eingesetzt werden

- Für Beta-Interferone, Glatirameramide, Natalizumab, Fingolimod, Dimethylfumarat und Alemtuzumab konnten ungünstige Effekte mit Auftreten von vermehrten und auch schweren Schüben oder eine nicht ausreichende Wirksamkeit auf den Erkrankungsverlauf der NMOSD gezeigt werden (Palace et al. 2010; Kleiter et al. 2012; Min et al. 2012; Azyenberg et al. 2016; Azzopardi et al. 2016; Kowarik et al. 2016; Papeix et al. 2017; Yamout et al. 2017).

E.1.3.8 Dauer der Immuntherapie bei NMOSD

Empfehlung E27 (Konsens): Die Immuntherapie sollte insbesondere bei AQP4-IgG-AK-positiver NMOSD dauerhaft fortgeführt werden unter Risiko-Nutzen-Abwägung bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit.

- Insgesamt gibt es bis auf Einzelfallberichte keine Erfahrungen mit Absetzen von Dauertherapien bei NMOSD-Patienten nach jahrelanger Schubfreiheit (Weinfurter et al. 2015).

Referenzen aus Leitlinien

E.1 Neuomyelitis-Optica-Spektrumerkrankungen (NMOSD)

E.1.1 Diagnose, Differenzialdiagnose, Prognose

- Akaishi T, Nakashima I, Takahashi T et al. Neuomyelitis optica spectrum disorders with unevenly clustered attack occurrence. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019. 7:e640.
- Cortese R, Magnollay L, Tur C et al. Value of the central vein sign at 3T to differentiate MS from seropositive NMOSD. *Neurology*, 2018. 90:e1183-e1190.
- Iyer A, Elson L, Appleton R et al. A review of the current literature and a guide to the early diagnosis of autoimmune disorders associated with neuromyelitis optica. *Autoimmunity*, 2014. 47:154-161.
- Jarius S, Franciotta D, Paul F et al. Cerebrospinal fluid antibodies to aquaporin-4 in neuromyelitis optica and related disorders: frequency, origin, and diagnostic relevance. *J Neuroinflammation*, 2010. 7:52
- Jarius S, Paul F, Weinschenker B G et al. Neuromyelitis optica. *Nat Rev Dis Primers*, 2020. 6:85.
- Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*, 2012. 9:14.
- Kim H J, Paul F, Lana-Peixoto M A et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. *Neurology*, 2015. 84: 1165-73.
- Majed M, Fryer J P, McKeon A et al. Clinical utility of testing AQP4-IgG in CSF: Guidance for physicians. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2016. 3(3): e231.
- Mealy M A, Kessler R A, Rimler Z et al. Mortality in neuromyelitis optica is strongly associated with African ancestry. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2018. 5(4):e468.
- Palace J, Lin D Y, Zeng D et al. Outcome prediction models in AQP4-IgG positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Brain*, 2019. 142:1310-23.
- Pittock, S J, Lennon V A, de Seze J et al. Neuromyelitis optica and non-organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol*, 2008. 65:78-83.
- Waters P J, McKeon A, Leite M I et al. Serologic diagnosis of NMO: A multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology*, 2012. 78:665-71.
- Weinschenker B G, Wingerchuk D M, Vukusic S et al. (2006) Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol*, 2006. 59:566-69.
- Wingerchuk D M, Banwell B, Bennett J L et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*, 2015. 85:177-89.
- Wingerchuk D M, Hogancamp W F, O'Brien P C et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*, 1999. 53:1107-14.
- Wingerchuk D M, Weinschenker B G. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology*, 2003. 60 848-53.

E.1.2 Schubtherapie

- Abboud H, Petrak A, Mealy M et al. Treatment of acute relapses in neuromyelitis optica: Steroids alone versus steroids plus plasma exchange. *Mult Scler*, 2016. 22:185-92.
- Batra A, Periyavan S. Role of low plasma volume treatment on clinical efficacy of plasmapheresis in neuromyelitis optica. *Asian J Transfus Sci*, 2017. 11:102-7.
- Bonnan M, Cabre P. Improvement to baseline after plasma exchange in spinal attacks associated with neuromyelitis optica. *Mult SclerJ ExpTransl Clin*, 2015. 1:2055217315622794.
- Bonnan M, Valentino R, Debeugny S et al. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018. 89:346-51.
- Bonnan M, Valentino R, Olindo S et al. Plasma exchange in severe spinal attacks associated with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*, 2009. 15:487-92.
- Faissner S, Nikolayczik J, Chan A et al. Immunoabsorption in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Ther Adv Neurol Disord*, 2016. 9:281-6.
- Kim S H, Kim W, Huh S Y et al. Clinical efficacy of plasmapheresis in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder and effects on circulating anti-aquaporin-4 antibody levels. *J Clin Neurol*, 2013. 9:36-42.
- Kleiter I, Gahlen A, Borisow N et al. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol*, 2016. 79:206-16.
- Kleiter I, Gahlen A, Borisow N et al. Apheresis therapies for NMOSD attacks: a retrospective study of 207 therapeutic interventions. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2018. 5:e504.
- Lim Y M, Pyun S Y, Kang B H et al. Factors associated with the effectiveness of plasma exchange for the treatment of NMO-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler*, 2013. 19:1216-8.
- Magana S M, Keegan B M, Weinschenker B G et al. Beneficial plasma exchange response in central nervous system inflammatory demyelination. *Arch Neurol*, 2011. 68:870-8.
- Merle H, Olindo S, Jeannin S et al. Treatment of optic neuritis by plasma exchange (add-on) in neuromyelitis optica. *Arch Ophthalmol*, 2012. 130:858-62.

Nakamura M, Nakazawa T, Doi H et al. Early high-dose intravenous methylprednisolone is effective in preserving retinal nerve fiber layer thickness in patients with neuromyelitis optica. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2010. 248:1777-85.

Srisupa-Olan T, Siritho S, Kittisares K et al. Beneficial effect of plasma exchange in acute attack of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord*, 2018. 20:115-21.

Yamasaki R, Matsushita T, Fukazawa T et al. Efficacy of intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Mult.Scler*, 2016. 22:1337-48.

E.1.3 Langzeittherapie

Araki M, Matsuoka T, Miyamoto K et al. Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica: a pilot study. *Neurology*, 2014. 82:1302-6.

Ayzenberg I, Schöllhammer J, Hoepner R et al. Efficacy of glatiramer acetate in neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter retrospective study. *Neurol*, 2016. 263:575-82.

Azzopardi L, Cox A L, McCarthy C L et al. Alemtuzumab use in neuromyelitis optica spectrum disorders: a brief case series. *J Neurol*, 2016. 263:25-9.

Barmettler S, Ong M S, Farmer J R et al. Association of immunoglobulin levels, infectious risk, and mortality with rituximab and hypogammaglobulinemia. *JAMA Netw Open*, 2018. 1(7):e184169.

Besada E, Koldingsnes W, Nossent J C. Serum immunoglobulin levels and risk factors for hypogammaglobulinaemia during long-term maintenance therapy with rituximab in patients with granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)*, 2014. 53:1818-24.

Bichuetti D B, Lobato de Oliveira E M, Oliveira D M et al. Neuromyelitis optica treatment: analysis of 36 patients. *Arch Neurol*, 2010. 67(9):1131-36.

Bichuetti D B, Lobato de Oliveira E M, Boulos F de C et al. Lack of response to pulse cyclophosphamide in neuromyelitis optica: evaluation of 7 patients. *Arch Neurol*, 2012. 69:938-39.

Bichuetti D B, Perin M M M, Souza N A et al. Treating neuromyelitis optica with azathioprine: 20-year clinical practice. *Mult Scler*. 2019 Jul;25(8):1150-61.

Cabre P, Mejdoubi M, Jeannin S et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: a 2-year prospective multicenter study. *J Neurol*, 2018. 265:917-25.

Cabre P, Olindo S, Marignier R et al. Efficacy of mitoxantrone in neuromyelitis optica spectrum: clinical and neuroradiological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013. 84:511-16

Carnero Contentti E, Daccach Marques V, Soto de Castillo I et al. Clinical features and prognosis of late-onset neuromyelitis optica spectrum disorders in a Latin American cohort. *J Neurol*, 2020. 267:1260-68.

Chen H, Qiu W, Zhang Q et al. Comparisons of the efficacy and tolerability of mycophenolate mofetil and azathioprine as treatments for neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Eur J Neurol*, 2017. 24(1):219-26.

Collongues N, Brassat D, Maillart E et al. Efficacy of rituximab in refractory neuromyelitis optica. *Mult Scler*, 2016. 22:955-59.

Costanzi C, Matiello M, Lucchinetti C F et al. Azathioprine: tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica. *Neurology*, 2011. 77:659-66.

Collongues N, Marignier R, Jacob A et al. Characterization of neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder patients with a late onset. *Mult Scler*, 2014. 20:1086-94.

Cree B A C, Bennett J L, Kim H J et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised Placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet*, 2019. 394(10206):1352-63.

Damato V, Evoli A, Iorio R. Efficacy and safety of rituximab therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*, 2016. 73(11):1342-48.

Eftimov F, Winer J B, Vermeulen M et al. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. (12):CD001797.

Elsone L, Kitley J, Luppe S et al. Long-term efficacy, tolerability and retention rate of azathioprine in 103 aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder patients: a multicentre retrospective observational study from the UK. *Mult Scler*, 2014. 20:1533-40.

Espiritu A I, Pasco P M D. Efficacy and tolerability of azathioprine for neuromyelitis optica spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*, 2019. 33:22-32.

Fazekas F, Lublin F D, Li D et al. Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: a dose-finding trial. *Neurology*, 2008. 71(4):265-71.

Huang Q, Wang J, Zhou Y et al. Low-dose mycophenolate mofetil for treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: a prospective multicenter study in south china. *Front Immunol*, 2018. 9:2066.

Huh S Y, Kim S H, Hyun J W et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol*, 2014. 71:1372-78.

Jacob A, Matiello M, Weinshenker B G et al. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients. *Arch Neurol*, 2009. 66:1128-33.

- Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: a multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*, 2012. 9:14.
- Jeong I H, Park B, Kim S H et al. Comparative analysis of treatment outcomes in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder using multifaceted endpoints. *Mult Scler*, 2016. 22:329-39.
- Kim S H, Huh S Y, Lee S J et al. A 5-year follow-up of rituximab treatment in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol*, 2013. 70:1110-17.
- Kim S H, Kim W, Park M S et al. Efficacy and safety of mitoxantrone in patients with highly relapsing neuromyelitis optica. *Arch Neurol*, 2011. 68:473-79.
- Kitley J, Elson L, George J et al. Methotrexate is an alternative to azathioprine in neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013. 84:918-21.
- Kleiter I, Gahlen A, Borisow N et al. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol*, 2016. 79:206-16.
- Kleiter I, Hellwig K, Berthele A et al. Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica *Arch Neurol*, 2012. 69:239-45.
- Kowarik M C, Hoshi M, Hemmer B et al. Failure of alemtuzumab as a rescue in a NMOSD patient treated with rituximab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2016. 3:e208.
- Lotan I, Charlson R W, Ryerson L Z, Levy M, Kister I. Effectiveness of subcutaneous tocilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord*, 2019. 39:101920.
- Luo D, Wei R, Tian X, Chen C et al. Efficacy and safety of azathioprine for neuromyelitis optica spectrum disorders: A meta-analysis of real-world studies. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 46:102484.
- Maillart E, Lippi A, Lubetzki C et al. Early relapse after RTX initiation in a patient with NMO/MS overlap syndrome: how long to conclude to a failure treatment? *Mult Scler Relat Disord*, 2018. 20: 220-22.
- Mandler R N, Ahmed W, Dencoff J E. Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology*, 1998. 51:1219-20.
- Marcinnò A, Marnetto F, Valentino P et al. Rituximab-induced hypogammaglobulinemia in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2018. 5:e498.
- Mealy M A, Wingerchuk D M, Palace J et al. Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: multicenter study of treatment efficacy. *JAMA Neurol*, 2014. 71:324-30.
- Min J H, Kim B J, Lee K H. Development of extensive brain lesions following fingolimod (FTY720) treatment in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*, 2012. 18:113-15.
- Miyamoto K, Kusunoki S. Intermittent plasmapheresis prevents recurrence in neuromyelitis optica. *Ther Apher Dial*, 2009. 13:505-8.
- Montcuquet A, Collongues N, Papeix C et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil as first-line therapy in AQP4-IgG, MOG-IgG, and seronegative neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler*, 2017. 23:1377-84.
- Nikoo Z, Badihan S, Shaygannejad V et al. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *J Neurol*, 2017. 264:2003-9.
- Okada K, Tsuji S, Tanaka K. Intermittent intravenous immunoglobulin successfully prevents relapses of neuromyelitis optica. *Intern Med*, 2007. 46:1671-72.
- Palace J, Leite M I, Nairne A et al. Interferon Beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. *Arch Neurol*, 2010. 67:1016-17.
- Papeix C, Vidal J S, de Seze J et al. Immunosuppressive therapy is more effective than interferon in neuromyelitis optica. *Mult Scler*, 2017. 13:256-59.
- Pellkofer H L, Krumbholz M, Berthele A et al. Long-term follow-up of patients with neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab. *Neurology*, 2011. 76:1310-5.
- Perumal J S, Kister I, Howard J et al. Disease exacerbation after rituximab induction in neuromyelitis optica. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2015. 2:e61.
- Pittock S J, Berthele A, Fujihara K et al. Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med*, 2019. 381:614-25.
- Pittock S J, Lennon V A, McKeon A et al. Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study. *Lancet Neurol*, 2013. 12:554-62.
- Plate A, Havla J, Kümpfel T. Late-onset neutropenia during long-term rituximab therapy in neuromyelitis optica. *Mult Scler Relat Disord*, 2014. 3:269-72.
- Ramanathan R S, Malhotra K, Scott T. Treatment of neuromyelitis optica/neuromyelitis optica spectrum disorders with methotrexate. *BMC Neurol*, 2014. 14:51.
- Rigal J, Pugnet G, Ciron J, Lépine Z, Biotti D. Off-label use of tocilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorders and MOG-antibody-associated diseases: A case-series. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 46:102483.
- Ringelstein M, Aizenberg I, Harmel J et al. Long-term therapy with interleukin 6 receptor blockade in highly active neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol*, 2015 Jul. 72:756-63.
- Sánchez-Carteyron A, Alarcia R, Ara J R et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome after rituximab infusion in neuromyelitis optica. *Neurology*, 2010. 74:1471-73.

- Seok J M, Cho H J, Ahn S W et al. Clinical characteristics of late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter retrospective study in Korea. *Mult Scler*, 2017. 23:1748-56.
- Stellmann J P, Krumbholz M, Friede T et al. Immunotherapies in neuromyelitis optica spectrum disorder: efficacy and predictors of response. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017. 88:639-47. T
- ahara M, Oeda T, Okada K et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, Placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2020. 19:298-306.
- Traboulsee A, Greenberg B M, Bennett J L et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, Placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2020. 19:402-12.
- Viswanathan S, Wong A H, Quek A M et al. Intravenous immunoglobulin may reduce relapse frequency in neuromyelitis optica. *J Neuroimmunol*, 2015. 282:92-96.
- van Vollenhoven R F, Fleischmann R M, Furst D E et al. Longterm safety of rituximab: final report of the rheumatoid arthritis global clinical trial program over 11 years. *J Rheumatol*, 2015. 42:1761-66.
- Weinfurter K, Graves J, Ness et al. Prolonged remission in neuromyelitis optica following cessation of rituximab treatment. *J Child Neurol*, 2015. 30:1366-70.
- Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K et al. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med*, 2019. 381:2114-24.
- Yamout B I, Beaini S, Zeineddine M M et al. Catastrophic relapses following initiation of dimethyl fumarate in two patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*, 2017. 23:1297-1300.
- Zhang C, Zhang M, Qiu W et al. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Neurol*, 2020. 19:391-401.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 12 of 12, December 2021) am 09.12.2021

#	Suchfrage
1	[mh "neuromyelitis optica"]
2	(neuromyelitis NEXT optica):ti,ab,kw OR NMOSD*:ti,ab,kw
3	(devic OR devics):ti,ab,kw AND (syndrom* OR disease*):ti,ab,kw
4	(NMO AND spectrum disorder*):ti,ab,kw
5	[mh "aquaporin 4"]
6	((aquaporin NEXT (4 OR IV)) OR AQP4*):ti,ab,kw
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	#7 with Cochrane Library publication date from Dec 2016 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 09.12.2021

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	"neuromyelitis optica"[mh]
2	"neuromyelitis optica"[tiab] OR NMOSD*[tiab]
3	(devic[tiab] or devics[tiab]) and (syndrom*[tiab] or disease*[tiab] or neuromyelitis[tiab])
4	NMO[tiab] AND spectrum disorder*[tiab]
5	"aquaporin 4"[mh]
6	"aquaporin 4"[tiab] OR "aquaporin IV"[tiab] OR AQP4*[tiab]
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	(#7) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR

#	Suchfrage
	((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))))
9	((8) AND ("2016/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 09.12.2021

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	"neuromyelitis optica"[mh]
2	"neuromyelitis optica"[tiab] OR NMOSD*[tiab]
3	(devic[tiab] or devics[tiab]) and (syndrom*[tiab] or disease*[tiab] or neuromyelitis[tiab])
4	NMO[tiab] AND spectrum disorder*[tiab]
5	"aquaporin 4"[mh]
6	"aquaporin 4"[tiab] OR "aquaporin IV"[tiab] OR AQP4*[tiab]
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6

#	Suchfrage
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
9	((#8) AND ("2016/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 09.12.2021

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen; S2k-Living Guideline, Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 030 - 050LG. Gültigkeit der Leitlinie verlängert am 05.04.2022. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2021. [Zugriff: 21.04.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050l_S2e_Diagnose-Therapie-Multiplen-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte_Erkrankungen_2021-05_1-verlaengert.pdf.
2. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen; S2k-Living Guideline, Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 030 - 050LG. Gültigkeit der Leitlinie verlängert am 05.04.2022. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2021. [Zugriff: 21.04.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050m_S2e_Diagnose-Therapie-Multiplen-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte_Erkrankungen_2021-05_1-verlaengert.pdf.
3. **Kong F, Wang J, Zheng H, Cai H, Hua J, Li L.** Monoclonal antibody therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: a meta-analysis of randomized control trials. *Front Pharmacol* 2021;12:652759.
4. **Xue T, Yang Y, Lu Q, Gao B, Chen Z, Wang Z.** Efficacy and safety of monoclonal antibody therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: evidence from randomized controlled trials. *Mult Scler Relat Disord* 2020;43:102166.
5. **Xue T, Yu J, Chen S, Wang Z, Yang Y, Chen Z, et al.** Different targets of monoclonal antibodies in neuromyelitis optica spectrum disorders: a meta-analysis evidenced from randomized controlled trials. *Front Neurol* 2020;11:604445.

[A] **Rethlefsen M, Kirtley S, Waffenschmidt S, Aula AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *BMC* 2021; 10:39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-6. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Anhang

Abbildung 1: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2021 - Tabelle E1: Studien zur Immuntherapie der NMOSD [1]

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppen	Patienten-Charakteristika	Endpunkt Schübe/Progression	Anmerkungen
Nikoo ¹	Phase II/III <ul style="list-style-type: none"> 12 Monate (+)	<u>Rituximab vs. Azathioprin</u> 1:1-Randomisierung 68 NMOSD-Patienten <ul style="list-style-type: none"> ✓ Rituximab n = 33 (13 AQP4-IgG-AK-pos) ✓ Azathioprin n = 35 (20 AQP4-IgG-AK-pos) 	<ul style="list-style-type: none"> AQP4-IgG-AK-positive und -negative NMOSD^a Alter 18 bis 50 Jahre EDSS ≤ 7,0 	primärer Endpunkt: Schubrate in beiden Gruppen nach 12 Monaten <u>Schubratenreduktion</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Rituximab: 1,30 auf 0,21 ✓ Azathioprin: 1 auf 0,51 Gruppenvergleich p < 0,001 <u>Progression:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ sign. Reduktion des mittleren EDSS in beiden Gruppen 	<ul style="list-style-type: none"> monozentrische, offene, randomisierte Studie 86 Patienten wurden eingeschlossen; nur 68 Patienten verblieben bis zum Ende in der Studie
PREVENT ²	Phase III ^b <ul style="list-style-type: none"> Time-to-event-Design (Ziel: 24 Schübe) OLE nach Schub/Ende der Hauptstudie (+++)	<u>Eculizumab-Monotherapie oder add-on^b</u> 2 : 1-Randomisierung 143 NMOSD Patienten <ul style="list-style-type: none"> ✓ Eculizumab n = 96 ✓ Plazebo n = 47 	<ul style="list-style-type: none"> AQP4-IgG-AK-positive NMOSD^c Alter ≥ 18 Jahre 2 Schübe in letzten 12 Mo. oder 3 in letzten 24 Mo., davon 1 im letzten Jahr EDSS ≤ 7,0 	primärer Endpunkt: Auftreten eines Schubs <u>Schubrisiko:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Eculizumab: 3/96 (3 %) ✓ Plazebo: 20/47 (43 %) HR 0,06, 95 % CI 0,02–0,20 <u>Progression:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ kein sign. Effekt auf mittleren EDSS 	<ul style="list-style-type: none"> frühzeitig gestoppt nach 23 Schubereignissen 24 % ohne zusätzliche immunsuppressive Therapie; 32 % ≥ 3 Monate zuvor mit Rituximab behandelt 1 Todesfall bei einem Patienten mit Eculizumab (pulmonal bei Empyem)

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppen	Patienten-Charakteristika	Endpunkt Schübe/Progression	Anmerkungen
N-MOMentum ³	Phase II/III ^d <ul style="list-style-type: none"> Time-to-event-Design (Ziel: 67 Schübe) OLE nach Schub/ Ende der Hauptstudie <p>(+++)</p>	<u>Inebilizumab Monotherapie</u> 3:1-Randomisierung: 231 NMOSD-Patienten: ✓ Inebilizumab n = 174 (161 AQP4-IgG-AK-pos) ✓ Plazebo n = 56 (52 AQP4-IgG-AK-pos)	<ul style="list-style-type: none"> AQP4-IgG-AK-positive und -negative NMOSD^e Alter ≥18 Jahre 1 Schub in letzten 12 Mo. oder 2 in letzten 24 Mo. EDSS ≤ 8,0 	<p>primärer Endpunkt: Auftreten eines Schubs</p> <p><u>Schubrisiko:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Inebilizumab 21/174 (12 %) ✓ Plazebo 22/56 (39 %) HR 0,272, 95 % CI 0,15–0,496 <p><u>Progression:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ sign. seltener EDSS-Verschlechterung unter Inebilizumab 	<ul style="list-style-type: none"> frühzeitig gestoppt nach 43 Schubereignissen fast alle Patienten hatten immunsuppr. Vortherapie 2 Todesfälle in der offenen OLE (resp. Insuffizienz, unklare große Läsion zerebral)
SakuraSky ⁴	Phase III ^f <ul style="list-style-type: none"> Time-to-event-Design (Ziel 26 Schübe) OLE nach Schub/ Ende der Hauptstudie <p>(+++)</p>	<u>Satralizumab add-on^f</u> 1:1-Randomisierung 83 NMOSD-Patienten: ✓ Satralizumab n = 41 (27 AQP4-IgG-AK-pos) ✓ Plazebo n = 42 (28 AQP4-IgG-AK-pos)	<ul style="list-style-type: none"> AQP4-IgG-AK-positive und (max. 30 %) -negative NMOSD^e Alter 12 bis 74 Jahre 2 Schübe in letzten 24 Mo. einer davon im letzten Jahr EDSS ≤ 6,5 	<p>Primärer Endpunkt: Auftreten eines Schubs</p> <p><u>Schubrisiko:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Satralizumab 8/41 (20 %) ✓ Plazebo 18/42 (43 %) ✓ HR 0,38, 95 % CI 0,16–0,88 <p><u>Progression:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ kein sign. Effekt auf mittleren EDSS 	<ul style="list-style-type: none"> Schubrisiko war in der Subgruppe der AQP4-IgG-AK-negativen Patienten nicht sign. Reduziert (Gruppengröße allerdings zu klein für eine belastbare Aussage)
SakuraStar ⁵	Phase III ^h <ul style="list-style-type: none"> Time-to-event-Design (Ziel: 44 Schübe) OLE nach Schub / Ende der Hauptstudie <p>(+++)</p>	<u>Satralizumab Monotherapie</u> 2:1-Randomisierung 95 NMOSD Patienten: ✓ Satralizumab n = 63 (41 AQP4-IgG-AK-pos) ✓ Plazebo 32 (23 AQP4-IgG-AK-pos)	<ul style="list-style-type: none"> AQP4-IgG-AK-positive und (max. 30%) -negative NMOSDⁱ Alter 18 bis 74 Jahre ≥ 1 Schub in letzten 12 Mo. EDSS ≤ 6,5 	<p>Primärer Endpunkt: Auftreten eines Schubs</p> <p><u>Schubrisiko:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Satralizumab 19/63 (30 %) ✓ Plazebo 16/32 (50 %) HR 0,45, 95 % CI 0,23–0,89 <p><u>Progression:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ kein sign. Effekt auf mittleren EDSS 	<ul style="list-style-type: none"> Schubrisiko war in der Subgruppe der AQP4-IgG-AK-negativen Patienten nicht sign. Reduziert (Gruppengröße allerdings zu klein für eine belastbare Aussage)

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppen	Patienten-Charakteristika	Endpunkt Schübe/Progression	Anmerkungen
RIN-1 ⁶	Phase II/III ^l <ul style="list-style-type: none"> Time-to-event-Design in 72 Wochen (Ziel: 13 Schübe) OLE nach Schub/Ende der Hauptstudie (+++) 	<u>Rituximab Monotherapie^l</u> zusätzl. Ausschleichende orale Steroidtherapie (5-30 mg) 1:1-Randomisierung 38 NMOSD Patienten <ul style="list-style-type: none"> ✓ Rituximab n = 19 ✓ Plazebo n = 19 	<ul style="list-style-type: none"> AQP4-IgG-AK positive NMOSD^k ON oder Myelitis in der Vergangenheit Alter 16 bis 80 Jahre EDSS ≤ 7,0 	Primärer Endpunkt: Auftreten eines Schubs <u>Schubrisiko:</u> ✓ Rituximab: 0/19 (0%) ✓ Plazebo 7/19 (37%) P = 0,0058 <u>Progression:</u> ✓ kein sign. Effekt auf mittleren EDSS	<ul style="list-style-type: none"> sehr kleine Studie, nur in Japan Schübe wurden nicht durch ein unabhängiges Komitee bestätigt es traten nur wenige Schübe in der Studie auf
TANGO ⁷	Phase II <ul style="list-style-type: none"> Time-to-event-Design in 60 Wochen (Ziel: 30 Schübe) (+) 	<u>Tocilizumab vs. Azathioprin^l</u> 1:1 Randomisierung 118 NMOSD Patienten <ul style="list-style-type: none"> ✓ Tocilizumab n = 59 (50 AQP4-IgG-AK-pos) ✓ Azathioprin n = 59 (53 AQP4-IgG-AK-pos) 	<ul style="list-style-type: none"> AQP4-IgG-AK-positive und -negative NMOSD^m Alter ≥18 Jahre EDSS ≤ 7,5 	primärer Endpunkt: Auftreten eines Schubs <u>Schubrisiko:</u> ✓ Tocilizumab 8/59 (14%) ✓ Azathioprin 28/59 (47%) HR 0,236, 95% CI 0,107-0,518 <u>Progression:</u> <ul style="list-style-type: none"> sign. seltener bestätigte EDSS Progression unter Tocilizumab 	<ul style="list-style-type: none"> offene Behandlung, nicht verblindet in der Subgruppe der AQP4-IgG-AK-negativen Patienten keine sign. Effekte (Gruppengröße allerdings zu klein für eine belastbare Aussage) Patienten mit zusätzlichen Autoimmunerkrankungen profitierten noch deutlicher von Tocilizumab

Qualität: (+) randomisiert-kontrolliert oder Kohortenstudie; (++) randomisiert-kontrolliert, Rater geblindet, (+++) randomisiert-kontrolliert, double dummy, volle Verblindung

Abkürzungen: (CI) Konfidenzintervall; (EDSS) Expanded Disability Status Scale; (HR) Hazard Ratio; (mind.) mindestens; (Mo.) Monat(e); (neg.) negativ; (OLE) Open-label Extension; (pos.) positiv; (sig.) signifikant; (vs) versus; (zusätzl.) zusätzlich.



Nikoo et al.:^a Wingerchuk 2015 Kriterien

PREVENT:^b Plazebokontrolliert für jeden Patienten bis zum Auftreten eines Schubes oder bis 24 Patienten einen Schub haben, Studie wurde beendet, nachdem 23 Patienten einen Schub hatten mit offener Extension danach; in der Studie wurden Schübe durch ein unabhängiges Komitee bestätigt, dieses wurde während der laufenden Studie eingeführt, nachdem bereits 88 Patienten eingeschlossen waren; Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil oder andere +/- orale Steroide max 20 mg, Rituximab bis ≥ 3 Monate vor Studieneinschluss; ^cWingerchuk 2006/2007 Kriterien

N-MOmentum:^d Plazebokontrolliert für jeden Patienten bis zum Auftreten eines Schubes oder bis zu einer Behandlungsdauer von 197 Tagen, die Studie wurde vorzeitig beendet aufgrund des klaren Behandlungsvorteils. ^eWingerchuk 2006 (AQP4-IgG-AK-negative Patienten)/2007 Kriterien

SAkuraSky:^f Plazebokontrolliert für jeden Patienten bis zum Auftreten eines Schubes oder nach Ende der Hauptstudie (nach 26 protokolldefinierten Schüben); Azathioprin, Mycophenolat Mofetil +/- orale Steroide max. 15 mg, Rituximab bis ≥ 6 Monate vor Studieneinschluss. ^gWingerchuk 2006 (AQP4-IgG-AK-negative Patienten)/2007 Kriterien

SAkuraStar:^h Plazebokontrolliert für jeden Patienten bis zum Auftreten eines Schubes oder nach Ende der Hauptstudie (nach 44 protokolldefinierten Schüben, während der Studie modifiziert: Ende 1,5 Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten); die Studie wurde nach 1,5 Jahren beendet und ging in eine offene Extension über; Rituximab bis ≥ 6 Monate vor Studieneinschluss. ⁱWingerchuk 2006 (AQP4-IgG-AK-negative Patienten)/2007 Kriterien

RIN-1:^j Plazebokontrolliert für jeden Patienten bis zum Auftreten eines Schubes oder nach Ende der Hauptstudie (nach 13 Schüben); Rituximab: 375 mg/m² KOF wöchentlich für 4 Wochen, danach 2 x 1 g alle 6 Monate; orale Steroide bis 30 mg erlaubt, Stratifizierung nach Dosis in 3 Gruppen, fixe Dosierung der Steroide in den ersten 8 Wochen, dann langsame Reduktion; ^keinschließlich AQP4-IgG-AK-negative Patienten, die zu einem früheren Zeitpunkt positiv auf AQP4-IgG-AK waren

TANGO:^l während Eindosierung 3–6 Monate begleitende Immunsuppression erlaubt; ^mWingerchuk 2015 Kriterien

Referenzen:

1. Nikoo Z, Badihian S, Shaygannejad V et al. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *J Neurol*, 2017. 264:2003–9.
2. Pittock S J, Berthele A, Fujihara K et al. Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med*, 2019. 381:614-25.
3. Cree B A C, Bennett J L, Kim H J et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised Plazebokontrolliert phase 2/3 trial. *Lancet*, 2020. 394(10206):1352-63.
4. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K et al. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder *N Engl J Med*, 2019. 381:2114-24.
5. Traboulsee A, Greenberg B M, Bennett J L et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, Plazebokontrolliert phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2020. 19:402-12.
6. Tahara M, Oeda T, Okada K et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, Plazebokontrolliert trial. *Lancet Neurol*, 2020. 19:298-306.
7. Zhang C, Zhang M, Qiu W et al. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): An open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Neurol*, 2020. 19:391-401.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2022-B-056

Kontaktdaten

Bundesärztekammer, Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 04.04.2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

„...wird zur Behandlung von Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind.

Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Der Behandlungsstandard wird in der AWMF-Leitlinie 030-050 – „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen – Living Guideline“ dargelegt (1). Es werden folgende Empfehlungen gegeben:

Als **Ersttherapie** eines NMOSD-Schubs soll eine hochdosierte Glukokortikoidtherapie (1000 mg Methylprednisolon/Tag über fünf Tage) erfolgen. Der hochdosierten Glukokortikoidtherapie sollte sich eine orale Ausschleichphase anschließen. Bei gutem Ansprechen auf eine Apheresetherapie bei **früheren** Erkrankungsschüben soll die Plasmapherese/Immunadsorption als **Ersttherapie eines Erkrankungsschubs** erfolgen. Auch bei einer Myelitis als Manifestation der NMOSD kann eine Plasmapherese/Immunadsorption als Ersttherapie des Schubs erwogen werden.

Bei nicht ausreichender Besserung der neurologischen Symptomatik soll sich der zweite Behandlungszyklus (Apheresetherapie) ohne Therapiepause an den ersten Behandlungszyklus anschließen. Die Hinzunahme einer Apheresetherapie unter noch laufender Glukokortikoidtherapie sollte bei klinischer Verschlechterung erwogen werden.

Für die **NMOSD-Langzeittherapie** stehen Azathioprin (AZA), Mycophenolatmofetil (MMF) und Rituximab zur Verfügung. Da die NMOSD in der Regel mit wiederholten und oft schweren Erkrankungsschüben einhergeht, soll eine Immuntherapie bei sicherer Diagnose einer NMOSD bereits nach dem ersten Schub begonnen werden. Laut Leitlinie 030-050 ergibt sich folgender Konsens (1):

„Da für Rituximab als unmittelbar B-Zell-depletierenden Antikörper ein rascher Wirkungseintritt anzunehmen ist und in mehreren Fallserien für Rituximab eine deutliche Schubratenreduktion beschrieben wurde, soll Rituximab bei Patienten mit Diagnose einer NMOSD und schwerem erstem Schub (deutliche Beeinträchtigung oder inkomplette Remission trotz Schubtherapie) und bei jungen Patientinnen mit Kinderwunsch als **Therapie der ersten Wahl** eingesetzt werden.“

Weitere biosimilare Substanzen sind Eculizumab und Tocilizumab. Für beide Präparate äußerten die Leitlinienautoren im Konsens positive Bewertungen; sie stellen aber nicht die Therapie der ersten Wahl dar (siehe unten).

Kontaktdaten Bundesärztekammer, Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 04.04.2022
Indikation gemäß Beratungsantrag „...wird zur Behandlung von Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind.
Als Behandlungsstandard gilt heute übereinstimmend Rituximab . Dafür gibt es folgende Argumente: <ol style="list-style-type: none">1. Die Depletierung der zirkulierenden CD20-positiven Zellen erwies sich sowohl theoretisch als auch als empirisch als wirksames Instrument gegen die schubförmige Krankheitsaktivierung. Pathogenetisch ist die NMOSD (im Gegensatz zur MS) eine systemische Erkrankung. Der Effekt von Rituximab ist systemisch.2. Selbst wenn es auch bis jetzt keine randomisierte Doppelblindstudie gibt, belegen Sammelkasuistiken sowie die Erfahrungen in Fachkliniken und -abteilungen die Effektivität in der Verhinderung weiterer Schübe.3. Das Internationale Panel for Neuromyelitis Optica Diagnosis Criteria benannte fünf Kernsyndrome von NMOSD; Rituximab wird (neben anderen Biosimilars) ausdrücklich empfohlen (2).4. Rituximab ist seit 1997 in klinischer Anwendung (in der Onkologie). Risiken und Nebenwirkungen sind gut bekannt – zudem sind im Vergleich zu den klassischen Immunsuppressiva (MMF und AZA) wie auch zu den anderen Biosimilars die Nebenwirkungen geringer.5. Die Therapie verursacht keine unangemessenen Kosten.6. Die Behandlung soll bereits nach der ersten Manifestation der NMOSD einsetzen, um möglichst einen weiteren Schub zu verhindern. Bei NMOSD ist im Gegensatz zur Multiplen Sklerose die Remissionstendenz nach einem Schub gering. Unbehandelt kommt es bei mehreren Schüben zu einer schnellen Zunahme der Behinderung, z. B. Erblindung oder ausgeprägte Querschnittssymptomatik.7. Die Therapiedurchführung mit Laborkontrollen ist relativ einfach. Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? Wichtig ist die Klärung, ob die Kriterien der NMOSD vorliegen. Sie sind in den Leitlinien 030-050 gut dargestellt (1). Die Bestimmung der IgG-Autoantikörper gegen den Astrozyten-Kanal „Aquaporin“ (AQP4-IgG-AK) ist wichtig. Allerdings wird bei AQP4-IgG-AK-negativen Patienten die <i>gleiche</i> Therapiestrategie verfolgt wie bei AQP4-IgG-AK-positiven. Sollte dennoch ein weiterer Schub auftreten, so kann bei AQP4-IgG-positiven Patienten auf Eculizumab, Tocilizumab oder eine Kombinationstherapie umgestellt werden. Bei AQP4-IgG-AK-negativen Patienten werden Tocilizumab, MMF oder AZA, ggf. auch eine Kombinationstherapie empfohlen. Die jeweiligen Entscheidungen werden individuell festgelegt, sie sind aber nicht grundsätzlich verschieden.

Kontaktdaten Bundesärztekammer, Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 04.04.2022
Indikation gemäß Beratungsantrag „...wird zur Behandlung von Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind.
Literatur <ol style="list-style-type: none">1. Hemmer B et al.; Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.): Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen: https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-050LG.html (letzter Zugriff: 31. März 2022). S2k-Leitlinie, AWMF-Register-Nummer: 030/050; Stand: September 2021 (in Überarbeitung), gültig bis 17. Februar 2022.2. Wallach AJ, Tremblay M, Kister I: Advances in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. <i>Neurol Clin</i> 2021; 39: 35-49.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2022-B-056

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

„...wird zur Behandlung von Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind.

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen.

(hier ergänzen – sofern verfügbar – auf welcher (Daten-)Grundlage basiert die Einschätzung; ggf. beifügen der zitierten Quellen)

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen

(hier ergänzen – sofern verfügbar – auf welcher (Daten-)Grundlage basiert die Einschätzung; ggf. beifügen der zitierten Quellen)

Wir beantworten wie folgt:

Inhaltlich nimmt die hier vorgelegte Beschreibung der Behandlungsstandards vollumfänglich die im Mai 2021 veröffentlichte S2k-Leitlinie „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen“ (AWMF-Registernummer: 030/050) der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Online: www.dgn.org/leitlinien) zur Grundlage; ergänzt um aktuelle Entwicklungen.

1. Allgemeines und Hintergrund zur NMOSD

Unter den *Neuromyelitis optica Spektrumerkrankungen (NMOSD)* [1] versteht man eine autoimmun entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die unterschiedliche neuroanatomische Areale betrifft, aber auch Überschneidungen mit anderen (neurologischen) Autoimmunerkrankungen bietet. So tritt die NMOSD häufig gemeinsam mit Kollagenosen wie dem Sjögren Syndrom oder dem Lupus erythematoses auf [2].

Von der Entzündung betroffen sind vor allem die Sehnerven (N. opticus), das Rückenmark (Myelon) und der Hirnstamm (hier vor allem die „Area postrema“). In der klassischen Form, der *Neuromyelitis optica (NMO)*, historische Bezeichnung: Devic-Syndrom), sind die Sehnerven und das Rückenmark gleichzeitig oder sequenziell

Kontaktdaten <i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</i>
Indikation gemäß Beratungsantrag „...wird zur Behandlung von Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind.
betreffen. Die NMOSD ist eine der wichtigsten Differentialdiagnosen der Multiplen Sklerose (MS), die ebenfalls durch entzündliche Läsionen im ZNS charakterisiert ist. Die NMOSD ist aber wesentlich seltener als die MS. Die Prävalenz der Erkrankung in Europa liegt bei 1-2/100.000, wobei die zur Verfügung stehenden Daten eine große Spannweite zeigen [3, 4]. Möglicherweise auch durch die verbesserten diagnostischen Möglichkeiten bedingt, scheint die Prävalenz der Erkrankung in den letzten Jahrzehnten anzusteigen [4]. In Deutschland fehlen Daten zur Prävalenz und Inzidenz, es sind schätzungsweise 1.500 bis 2.500 Menschen erkrankt. Frauen sind sehr viel häufiger als Männer betroffen (ca. 9:1). Der Erkrankungsbeginn liegt zwischen dem 30. bis 40. Lebensjahr, Erstmanifestationen im Kindesalter und auch im sehr hohen Alter (über 60-80 Jahre) kommen jedoch vor. Mindestens 90% der Patienten haben einen schubförmigen Verlauf, dennoch sind auch monophasische Verläufe beschrieben, die möglicherweise aber nur sehr langen (jahrelangen) schubfreien Intervallen geschuldet sind. Progrediente Verläufe wie bei der MS werden nicht beobachtet [5]. Zu den Kosten der Behandlung der NMOSD (vor Einführung der neuen therapeutischen Antikörper) und der Lebensqualität Betroffener und Pfleger liegt eine aktuelle Studie aus Deutschland vor [6]. Die Entdeckung des spezifischen Autoantikörpers gegen Aquaporin-4 (Aquaporin-4-Antikörper, AQP4-Ak; synonym NMO-IgG-Ak) im Serum von NMO-Patienten und pathophysiologische Erkenntnisse zur NMOSD führten dazu, die NMO als eigenständige Erkrankung anzusehen und von der MS klar abzugrenzen [7, 8]. Aquaporin-4-Antikörper können bei ca. 80% der Patienten mit einer klinischen Verdachtsdiagnose einer NMOSD nachgewiesen werden. Der Aquaporin-4-Antikörper Status ist (daher) auch wesentlicher Bestandteil der aktuellen Diagnosekriterien [9], die zwischen einer Aquaporin-4-Ak positiven und Aquaporin-4-Ak negativen NMOSD unterscheiden. Gemäß diesen Kriterien [9] kann bei Nachweis von Aquaporin-4-Ak (mittels eines zellbasierten Testverfahrens) und zusätzlich einer typischen klinischen Manifestation frühzeitig – also auch schon nach dem ersten Schub - die Diagnose einer NMOSD gestellt werden. Bei fehlendem Nachweis von Aquaporin-4-Ak sind zusätzliche klinische Kriterien und Merkmale in der Magnetresonanztomographie (MRT) gefordert, um die Diagnose einer Antikörper-negativen NMOSD stellen zu können. Die Schubfrequenz kann insbesondere bei der Aquaporin-4-Ak positiven NMOSD und im ersten Jahr hoch sein (Auftreten von Schubclustern), allerdings können zwischen einzelnen Schüben auch viele Jahre liegen [6, 10]. Die Schübe bilden sich oft unzureichend zurück und führen so zu einer Akkumulation von Behinderung mit deutlichen Beeinträchtigungen (u.a. Erblindung, Verlust der Gehfähigkeit, schwere Hirnstammsyndrome), Insbesondere wenn die Möglichkeiten der Therapieeskalation zur Behandlung eines Schubes nicht ausgeschöpft werden und/oder die Schubtherapie verzögert wird. Frühere Daten zeigen eine Mortalität bis zu 30%, Auswertungen von Daten aus dem

Kontaktdaten <i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</i>
Indikation gemäß Beratungsantrag „...wird zur Behandlung von Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind.
deutschen NEMOS Register ¹ von 2010 ergaben eine Mortalität von 6% in Deutschland [5]. Daten aus Schweden und China legen nahe, dass die Mortalität unter immunsuppressiver Therapie niedriger ist [4, 11]. Daher ist – unabhängig von Antikörperstatus- und Titer - neben der intensiven Schubtherapie die Prävention neuer Schubereignisse das wesentliche Ziel der NMOSD Therapie. 2. Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? Zusammenfassend ist der Behandlungsstandard der Aquaporin-4-Antikörper positiven Neuromyelitis optica Spektrumerkrankungen in Deutschland für die ... a. Schubtherapie: Schubtherapie mit Hochdosis-Methylprednisolon (IVMP) (in der Regel mit verlängertem oralen Ausschleichtschemata bis zu einem Zeitraum von 3 Monaten) und ggf. rasch eskalierend oder primär Plasmapherese (PLEX) oder Immunadsorption (IA). <u>Begründung Schubtherapie</u> Es gibt keine randomisierten kontrollierten Studien für die Behandlung von Schüben bei der NMOSD. Die Schubtherapie der NMOSD lehnt sich grundsätzlich an die Therapieprinzipien der Schubtherapie der MS an. Zum Einsatz kommen die hochdosierte intravenöse Behandlung mit Glukokortikoiden und Aphereseverfahren (Plasmapherese/Immunadsorption). Es gibt gute Evidenz, dass die frühe Behandlung eines NMOSD-Schubs entscheidend für das Therapieansprechen ist; bereits wenige Tage Verzögerung vermindern das therapeutische Ansprechen. Dies wird durch Auswertungen aus dem NEMOS Register gut belegt [12, 13]. Es wird daher empfohlen, dass die Therapie eines NMOSD-Schubs so früh wie möglich nach Schubbeginn erfolgen soll. Die Wirksamkeit einer hochdosierten intravenösen Steroidtherapie (an fünf aufeinanderfolgenden Tagen je 1.000 mg Methylprednisolon/Tag) konnte in mehreren Fallserien und Kohortenuntersuchungen gezeigt werden [14]. Der

¹ 2008 wurde von interessierten Experten in Deutschland die Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS) gegründet und seither ein deutschlandweites Register aufgebaut, in welchem neben NMOSD-Patienten inzwischen auch Patienten mit einer so genannten MOGAD (MOG-IgG assoziierte Erkrankungen) erfasst werden (<https://nemos-net.de/>). An diesem Register nehmen deutschlandweit an über 50 Standorten Kliniken und Praxen teil. Es werden u.a. Daten zur Erstmanifestation, Diagnose, Verlauf, Begleiterkrankungen und Therapien erfasst. Im Rahmen dieses Registers werden derzeit wahrscheinlich ca. 30 % der Patienten mit NMOSD in Deutschland überblickt, und es sind bereits mehrfach Auswertungen zu Therapien bei NMOSD erfolgt. Ende 2021 waren über 800 Patienten im Register eingeschlossen.

<p>Kontaktdaten</p> <p><i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</i></p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>„...wird zur Behandlung von Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind.</p>
<p>Zulassungsstatus von intravenös zu verabreichendem Methylprednisolon lässt eine <i>on label</i> Behandlung des NMOSD-Schubes zu. Es ist daher gängige Praxis und Leitlinienempfehlung, als Ersttherapie eines NMOSD-Schubs eine hochdosierte Glukokortikoidtherapie (1.000 mg Methylprednisolon i.v. / Tag über 5 Tage) einzusetzen.</p> <p>Daten zum Nutzen einer oralen Ausschleichphase mit Steroiden liegen nicht vor. Zur Rezidivprophylaxe ist es jedoch gängige Praxis, eine orale Ausschleichphase anzuschließen.</p> <p>Der Einsatz einer Apheresetherapie als Ersttherapie ist insbesondere bei Patienten erfolgreich, die bereits bei früheren Erkrankungsschüben gut auf eine Plasmapherese / Immunadsorption angesprochen haben oder die eine Myelitis haben. Es ist daher gängige Praxis und Leitlinienempfehlung, bei gutem Ansprechen auf eine Apheresetherapie bei früheren Erkrankungsschüben und / oder einer Myelitis die Plasmapherese / Immunadsorption als Ersttherapie eines Erkrankungsschubs einzusetzen. Auch als Zweitlinientherapie bei nicht ausreichender Besserung oder weiterer Verschlechterung der neurologischen Symptomatik wird in der Regel frühzeitig – teilweise bereits unter noch laufender Steroidtherapie - eine Apheresetherapie (Plasmapherese oder Immunadsorption, fünf bis sieben Zyklen) durchgeführt.</p> <p>Die Wirksamkeit der Aphereseverfahren in der Behandlung von NMOSD-Schüben wurde in retrospektiven Fallserien und einer größeren Kohortenstudie gezeigt [12, 13, 15-19]. Bisher konnte keine Überlegenheit für eines der beiden eingesetzten Aphereseverfahren gezeigt werden. Ein früher Beginn der Apheresetherapie ist mit einem besseren klinischen Ansprechen assoziiert; bereits wenige Tage Verzögerung in der Therapieeinleitung können das Therapieansprechen verringern [13]. Es wird daher bei nicht ausreichender Besserung der neurologischen Symptomatik der zweite Behandlungszyklus als Apheresetherapie ohne Therapiepause an den ersten Behandlungszyklus angeschlossen.</p> <p><u>b. Langzeittherapie</u></p> <p>Zur Verhinderung weiterer Schübe wird eine Immuntherapie in der Regel und vor allem bei der Aquaporin-4-Ak positiven NMOSD bereits nach dem ersten Schub initiiert und langfristig eingesetzt. Die bisher leitliniengerechte <i>first line</i>-Immuntherapie zur Schubprophylaxe ist aufgrund langfristiger Erfahrung eine Behandlung mit Rituximab oder - in Einzelfällen - auch mit Azathioprin (AZA) oder Mycophenolatmofetil (MMF). Es handelt sich dabei aber um <i>off label</i> Arzneimitteltherapien (<i>off-label use</i>; OLU).</p> <p>In der Regel werden diese Therapien als Monotherapien eingesetzt. Initial - in den ersten 3-6 Monaten - erfolgt eine überbrückende Therapie mit oralen Steroiden, um erneute Schübe in den ersten Monaten nach Diagnosestellung bzw. nach einem Erkrankungsschub zu verhindern, da eine gewisse Wirklatenz bei allen langfristigen Immuntherapien besteht. Die Therapie mit Rituximab kann in Einzelfällen auch längerfristig mit klassischen Immunsuppressiva (AZA, MMF oder auch Methotrexat) kombiniert werden; hierzu gibt es Erfahrungen vor allem aus der Rheumatologie.</p>

Kontaktdaten <i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</i>
Indikation gemäß Beratungsantrag „...wird zur Behandlung von Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind.
<p>Seit 2019 ist zudem Eculizumab (Soliris®) bei Erwachsenen mit Aquaporin-4-Antikörper positiver NMOSD ab dem zweiten Erkrankungsschub zugelassen und wird bisher (Stand 12/2021) vor allem bei hochaktivem Verlauf bzw. nach Therapieversagen auf eine Erstlinientherapie eingesetzt. Eculizumab kann als Monotherapie oder in Kombination mit klassischen Immunsuppressiva eingesetzt werden. Im Juni 2021 wurde außerdem Satralizumab (Enspryng®) zur Behandlung der Aquaporin-4-Antikörper positiven NMOSD ab dem ersten Schub bei Erwachsenen und Jugendlichen ab dem 12. Lebensjahr zugelassen. Satralizumab kann als Monotherapie oder in Kombination mit klassischen Immunsuppressiva eingesetzt werden. Im November 2021 erhielt Inebilizumab eine Zulassungsempfehlung als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit Aquaporin-4-Antikörper positiver NMOSD. Der Stellenwert der neuen therapeutischen Antikörper mit Bezug auf Behandlungsstandards und die Versorgungspraxis, insbesondere von Satralizumab und Inebilizumab, ist jedoch noch offen.</p> <p><u>Begründung Immuntherapie</u></p> <p>Die NMOSD geht in der Regel mit wiederholten und oft schweren Erkrankungsschüben einher. Auch Patienten mit spätem Erkrankungsbeginn (late onset > 50 Jahre und very late onset > 75 Jahre) können einen schweren Verlauf haben und zeigen ebenfalls eine schlechtere Remission nach Schüben [12, 20]. Es ist daher üblich, die NMOSD in jedem Alter bereits nach dem ersten Schubereignis vorbeugend zu therapieren. Dies gilt insbesondere für Aquaporin-4-Ak positive Patienten. Da je nach Immuntherapie mit einer Wirklatenz von bis zu einigen Monaten zu rechnen ist, wird in der Anfangsphase der Schubprophylaxe häufig eine orale Steroidtherapie kombiniert.</p> <p>Bis 2019 gab es zur Behandlung der NMOSD keine zugelassenen Arzneimitteltherapien; alle eingesetzten Medikamente wurden <i>off-label</i> eingesetzt. Die Empfehlungen zur Behandlung der NMOSD basierten auf prospektiven und retrospektiven Fallserien, Expertenmeinung sowie Fallberichten, und schlossen in der Regel Aquaporin-4-Ak- positive und -negative Patienten ein.</p> <p>In den letzten 15 Jahren wurde neben AZA und MMF vor allem der monoklonale anti-CD20-Antikörper Rituximab angewendet. Auswertungen aus dem NEMOS Register von 2008 bis 2012/2013 belegen die Wirksamkeit von Rituximab [21] im deutschen Patientenklintel, wie es auch weitere Registerstudien aus der internationalen Literatur zeigen. Aufgrund der sehr guten Erfahrungen gilt Rituximab in Deutschland bisher als Therapiestandard der Erstlinientherapie bei der Aquaporin-4-Ak positiven NMSOSD. In aktuellen Auswertungen des NEMOS Netzwerkes (zuletzt im Sommer 2021) konnte Rituximab als das am häufigsten eingesetzte Therapeutikum bei (Aquaporin-4-Ak positiver) NMOSD identifiziert werden (Daten bisher unveröffentlicht). 2020 wurden erstmals für die Aquaporin-4-Ak positive NMOSD die deutlichen positiven Effekte einer Intervalltherapie mit Rituximab bezüglich des Auftretens von Schüben auch in einer plazebokontrollierten prospektiven Studie in Japan belegt [22]. Ggf. wird diese Studie zur Zulassung der Substanz für die NMOSD-Therapie in Japan führen.</p> <p>Zusätzlich gibt es Fallserien und eine offene randomisierte Phase II Studie (Vergleichsstudie mit AZA) [23] zum</p>

Kontaktdaten <i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</i>
Indikation gemäß Beratungsantrag „...wird zur Behandlung von Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind.
<p>Einsatz des gegen den Interleukin-6 Rezeptor gerichteten monoklonalen Antikörpers Tocilizumab in der Therapie der therapierefraktären oder hoch-aktiven NMOSD, die positive Effekte mit einer Reduktion der Schubrate bei der NMOSD gezeigt haben: Daher wurde Tocilizumab in den letzten Jahren zunehmend in der Zweitlinientherapie bei der NMOSD eingesetzt [24, 25].</p> <p>Diese Therapien (Rituximab, AZA, MMF und Tocilizumab) sind jedoch alle <i>off-label</i>, und es liegen insbesondere im direkten Vergleich der Wirksamkeit zwischen den OLU-Substanzen Rituximab und Tocilizumab keine Daten aus randomisierten doppelblinden Studien vor.</p> <p>Unter Nutzung der erleichterten Studien- und Zulassungsbedingungen sogenannter <i>orphan drugs</i> wurden in den letzten Jahren nun mehrere neue Immuntherapien der NMOSD in plazebokontrollierten Phase III Studien evaluiert. In diesem Rahmen wurden 2019/2020 vier randomisierte kontrollierte doppelblinde prospektive international-multizentrische Studien publiziert, in denen die drei neuen Substanzen <i>Eculizumab</i> (ein Komplementinhibitor), <i>Inebilizumab</i> (MEDI-551; ein gegen CD-19 gerichteter B-Zell-depletierender Antikörper) und <i>Satralizumab</i> (SA 237; ein weiterentwickelter Antikörper gegen den Interleukin-6-Rezeptor) als Mono- oder Add-On Therapie zu einer bestehenden Immunsuppression gegen Plazebo verglichen worden sind [26, 27, 29, 30]. In allen Studien wurde der primäre Endpunkt erreicht (Zeit bis zum Auftreten eines ersten Schubs signifikant verlängert), und in Deutschland erhielt Soliris® (Eculizumab) im August 2019 eine Nachzulassung für die Therapie der Aquaporin-4-Ak positiven NMOSD mit schubförmigem Krankheitsverlauf ab dem zweiten Schub. Im Juni 2021 wurde Satralizumab zur Behandlung der Aquaporin-4-Ak positiven NMOSD ab dem 12. Lebensjahr zugelassen (Enspryng®). Schließlich erhielt auch Inebilizumab im November 2021 in gleiche Indikation eine Zulassungsempfehlung als Monotherapie für die Behandlung Erwachsener (mutmaßlich Uplizna®), ist aber noch nicht final zugelassen bzw. marktverfügbar (Stand: 04/2022). Zu allen 3 Studien liegen inzwischen auch Daten und Erfahrungen aus den offenen Verlängerungsstudien vor, die für alle 3 Medikamente eine anhaltende Wirksamkeit belegen. Dennoch sind die Langzeiterfahrungen begrenzt (auch hinsichtlich Anwendungsdaten im „real-world“ setting) und es gibt kaum Daten über einen Behandlungszeitraum von > 5 Jahren - insbesondere auch im Kontext von Sicherheit und Nebenwirkungen. Und: Weiterhin ist kein Medikament für die Aquaporin-4-Ak <i>negative</i> NMOSD zugelassen.</p>
<p>Eculizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an das humane Komplementprotein C5 bindet und die Aktivierung des terminalen Komplements hemmt. Aus pathophysiologischen Überlegungen ist davon auszugehen, dass Eculizumab nicht auf begleitende andere Autoimmunerkrankungen wie z.B. Kollagenosen wirkt und keinen Einfluss auf die Bildung von Aquaporin-4-Ak hat, sodass sich diese im Verlauf unter Therapie nicht verändern.</p> <p>Eculizumab hat in einer offenen Pilot-Studie und einer multizentrischen plazebokontrollierten Phase III Studie eine hoch signifikante Reduktion der Schubrate bei Aquaporin-4-Ak positiven NMOSD Patienten gezeigt. Zusätzliche immunsuppressive Ko-Medikationen waren in der Phase III Studie (Zulassungsstudie) erlaubt [27]. In der offenen Verlängerungsstudie zeigte sich</p>

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

„...wird zur Behandlung von Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind.

eine anhaltende Wirksamkeit [28].

Eculizumab ist sowohl als Monotherapie als auch add-on zu einer bestehenden immunsuppressiven Therapie (z.B. AZA) zugelassen. Es wird als intravenöse Infusion verabreicht, beginnend mit einer vierwöchigen Induktionsphase (900 mg Eculizumab einmal wöchentlich), an die sich die Erhaltungsphase (1.200 mg Eculizumab in Woche 5 und dann alle 14 ± 2 Tage) anschließt. Basierend auf den Zulassungsstudien und der Expertenmeinung der deutschen Leitliniengruppe sollten Patienten mit Aquaporin-4-Ak positiver schubförmiger NMOSD mit Eculizumab nur nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung unter Einbeziehung von Krankheitsaktivität und möglicher Therapiealternativen behandelt werden. Insbesondere vorbehandelte NMOSD-Patienten mit anhaltender Schubaktivität kommen für eine Behandlung mit Eculizumab infrage. Damit wird Eculizumab als Zweitlinientherapie eingestuft. Anwendungsdaten nach Zulassung in Deutschland sind begrenzt und zeigen - unter Berücksichtigung, dass nicht alle Patienten in Registern erfasst werden - einen eher zurückhaltenden Einsatz (im NEMOS Register sind 2 Jahre nach Zulassung weniger als 30 Eculizumab-Therapien erfasst; Daten nicht veröffentlicht).

Satralizumab ist ein humanisierter monoklonaler Anti-Interleukin-6 (IL-6) Rezeptor-Antikörper. Vom bekannten anti-IL-6 Rezeptor Antikörper Tocilizumab unterscheidet sich Satralizumab im Metabolismus bzw. der Pharmakokinetik: Durch veränderte Eigenschaften im intrazellulären „Antikörper-Recycling“ hat Satralizumab eine verlängerte Halbwertszeit. Durch die IL-6 Rezeptorblockade werden die IL-6 vermittelten Entzündungskaskaden bei der NMOSD inhibiert und u.a. auch die Differenzierung von B-Zellen in Antikörper-produzierende Plasmablasten vermindert. Eine anti-IL6-Rezeptor Therapie wird auch erfolgreich bei anderen, vor allem rheumatologischen Erkrankungen eingesetzt und kann sich somit positiv auf mögliche begleitende Autoimmunerkrankungen bei der NMOSD auswirken.

Zwei Phase-III-Studie haben gezeigt, dass sich das Schubrisiko für NMOSD Patienten durch Satralizumab signifikant verringert. In einer Studie wurde Satralizumab dabei als Monotherapie eingesetzt und mit Placebo verglichen [29] und in einer weiteren in Kombination mit einer bestehenden immunsuppressiven Therapie verabreicht [30]. Diese Studien haben auch Aquaporin-4-Ak negative Patienten eingeschlossen, allerdings in so geringer Zahl, dass eine abschließende Beurteilung einer Wirksamkeit nicht möglich war. In der offenen Verlängerungsstudie zeigte sich bei Aquaporin-4-Ak positiven Patienten eine anhaltende Wirksamkeit [31].

Satralizumab ist die erste subkutane Behandlungsoption der Aquaporin-4-Ak positiven NMOSD. Nach einer Aufdosierungsphase (Woche 0, 2 und 4) wird es einmal alle 4 Wochen durch den behandelnden Arzt oder selbständig durch die Patienten verabreicht (jeweils 120 mg). Es kann als Monotherapie oder in Kombination mit einem Immunsuppressivum angewendet werden. Es ist das erste zugelassene Therapeutikum für jugendliche NMOSD-Patienten ab 12 Jahren in der EU. Die Zulassung lässt den Einsatz von Satralizumab (im Gegensatz zum Eculizumab) bereits nach Diagnosestellung nach dem ersten Erkrankungsschub bei Nachweis von Aquaporin-4-Ak zu. Anwendungsdaten nach Zulassung in Deutschland liegen bislang nicht vor.

Inebilizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der sich wie Rituximab gegen B-Zellen richtet. Inebilizumab bindet an das Lymphozytenantigen CD19, das sich wie CD20 auf Zellen der B-Zell-Reihe findet, jedoch mit einer im Vergleich

Kontaktdaten <i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</i>
Indikation gemäß Beratungsantrag „...wird zur Behandlung von Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind.
<p>zu CD20 breiteren Expression. So kann Inebilizumab auch die CD20-negativen, aber CD19-positiven, Ak-sezernierenden Plasmablasten und Plasmazellen erreichen, die unter Therapie mit Rituximab persistieren.</p> <p>In der im Vergleich unter allen neuen Immuntherapeutika größten Phase III Studie zeigte Inebilizumab ebenfalls eine hoch signifikante Reduktion der Schubrate gegenüber Placebo [26]. Daten aus der offenen Verlängerungsstudie von 75 Patienten, die über 4 Jahre behandelt wurden, zeigen dabei anhaltende Effekte [32]</p> <p>Inebilizumab wird als Infusion verabreicht. Nach einer Induktion (300 mg an Tag 1 und Tag 15) wird eine Erhaltungsdosis von 300mg alle sechs Monate verabreicht. Zur Zulassung empfohlen ist die Behandlung Erwachsener mit Aquaporin-4-Ak positiver NMOSD als Monotherapie.</p>
<p>Direkte Vergleichsstudien zwischen Eculizumab, Satralizumab und Inebilizumab einerseits und der neuen Immuntherapeutika mit den bisherigen Standards (v.a. Rituximab) andererseits existieren nicht. Eine kürzlich erschienene <i>Network-Metanalyse</i> (unter Berücksichtigung der Daten aus den Zulassungsstudien und ohne Berücksichtigung von Rituximab) bescheinigt allerdings Eculizumab unter den neuen Therapeutika die höchste Wirksamkeit bzgl. der Schubratenreduktion [33]. Zudem liegen kaum Erfahrungen für Satralizumab oder Inebilizumab als Erstlinientherapie direkt nach Diagnosestellung vor, da nur ein kleiner Teil der Patienten in den Studien ohne Vortherapie war bzw. nach dem ersten Schub eingeschlossen wurde.</p> <p>Aus der Sicht einer Arzneimittelbewertung gab es für Eculizumab zum Zeitpunkt der Zulassung kein Arzneimittel als zweckmäßige Vergleichstherapie (da alle bisher genutzten in der Indikation nicht zugelassen sind). Auch für Satralizumab gab es zum Zeitpunkt der Bewertung, streng genommen, keine zweckmäßige medikamentöse Vergleichstherapie, da Eculizumab erst für die NMOSD-Behandlung ab dem zweiten Schub zugelassen ist. Das Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Inebilizumab wäre daher, rein nach Zulassungsstatus, Satralizumab, und hier wären vor allem die Daten aus der Monotherapiestudie relevant.</p> <p>3. Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</p> <p>Mit der Verfügbarkeit von Eculizumab als erster für die Schubprophylaxe der NMOSD zugelassener Substanz sind die bis zu diesem Zeitpunkt rein auf einem OLU basierenden Behandlungspfade und Gepflogenheiten wieder neu im Fluss [34]. Grundsätzlich festzuhalten ist jedoch weiterhin an zwei Prämissen der NMOSD-Intervalltherapie:</p> <ul style="list-style-type: none">• <u>Therapiebeginn</u>: Die schubprophylaktische Therapie sollte bereits nach dem ersten Schub begonnen werden, insbesondere bei Aquaporin-4-Ak positiven NMOSD Patienten - ggf. sogar mit einer überlappend ausschleichenden oralen Steroidtherapie.• <u>Dauer der Therapie</u>: Insgesamt gibt es bis auf Einzelfallberichte keine systematischen Erfahrungen mit dem Absetzen von Immuntherapien bei NMOSD Patienten nach jahrelanger Schubfreiheit. Eine rezente Fallserie aus

<p>Kontaktdaten</p> <p><i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</i></p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>„...wird zur Behandlung von Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind.</p>
<p>Korea zeigt, dass die Gefahr eines Wiederauftretens von Krankheitsaktivität hoch ist [35]. Die Immuntherapie sollte daher insbesondere bei Aquaporin-4-Ak positiver NMOSD dauerhaft fortgeführt werden unter Risiko-Nutzen-Abwägung bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit.</p> <p>Bezüglich der Auswahl der angewendeten Medikamente und Therapiepfaden ist ein bis 2019/20 geltender Standard von der Situation zu unterscheiden, die sich durch die nun erfolgte Zulassung von Medikamenten ergibt. Daten und Studien zu Therapiesequenzen bzw. Wechseln bei NMOSD liegen nur begrenzt vor, und die Empfehlungen basieren im Wesentlichen auf Expertenmeinung.</p> <p>Der Behandlungsstandard bis 2019/20 ist in den DGN-Leitlinien [36] wie folgt festgehalten (siehe Abbildung): Rituximab ist bei der Behandlung der Aquaporin-4-Ak positiven NMOSD und der Aquaporin-4-Ak negativen NMOSD mit schweren Schüben das Medikament der ersten Wahl; insbesondere bei Ak-negativen Fällen kann ansonsten mit klassischen Immunsuppressiva wie AZA oder MMF behandelt werden. Bei anhaltender Schubaktivität unter bestehender Therapie oder Nebenwirkungen soll ein Therapiewechsel erfolgen. Bei Vortherapie mit AZA / MMF sollte eine Umstellung auf Rituximab oder Tocilizumab erfolgen, eine Therapie mit Eculizumab kann ebenso (bei Aquaporin-4-Ak positiven Patienten) bei hoher Schubfrequenz erfolgen. Bei Vortherapie mit Rituximab sollte bei anhaltender Krankheitsaktivität eine Umstellung auf Eculizumab (Aquaporin-4-Ak vorausgesetzt) oder Tocilizumab oder Kombinationstherapien erfolgen. Bei anhaltenden Schüben (unter Rituximab, Eculizumab, Tocilizumab) können Kombinationstherapien zum Einsatz kommen oder auch zusätzlich eine intermittierende Apheresetherapie erfolgen.</p> <p>Patienten mit NMOSD, die einen stabilen Erkrankungsverlauf und gute Verträglichkeit unter einer „Off-label“-Therapie aufweisen, sollten nicht umgestellt werden.</p> <p>Spätestens mit der Zulassung von Satralizumab, das ab dem ersten Schub der Erkrankung anwendbar ist, werden sich nun in den <u>Behandlungspfaden der Aquaporin-4-Ak positiven NMOSD</u> Änderungen ergeben müssen, da rein formal eine Behandlung im bisherigen OLU außerhalb von Selektivverträgen nur noch schwierig umzusetzen sein wird (Haftungs- und Regressrisiken). Aus rein medizinischer Sicht ist dabei weiter an der Empfehlung festzuhalten, einen Patienten, der mit einem OLU-Medikament stabil eingestellt ist, nicht aus rein formalen Gründen auf ein zugelassenes Medikament umzustellen, denn die Evidenz, dass die bisher im OLU angewendeten Medikamente ausreichend wirksam sein können, ist stark.</p>

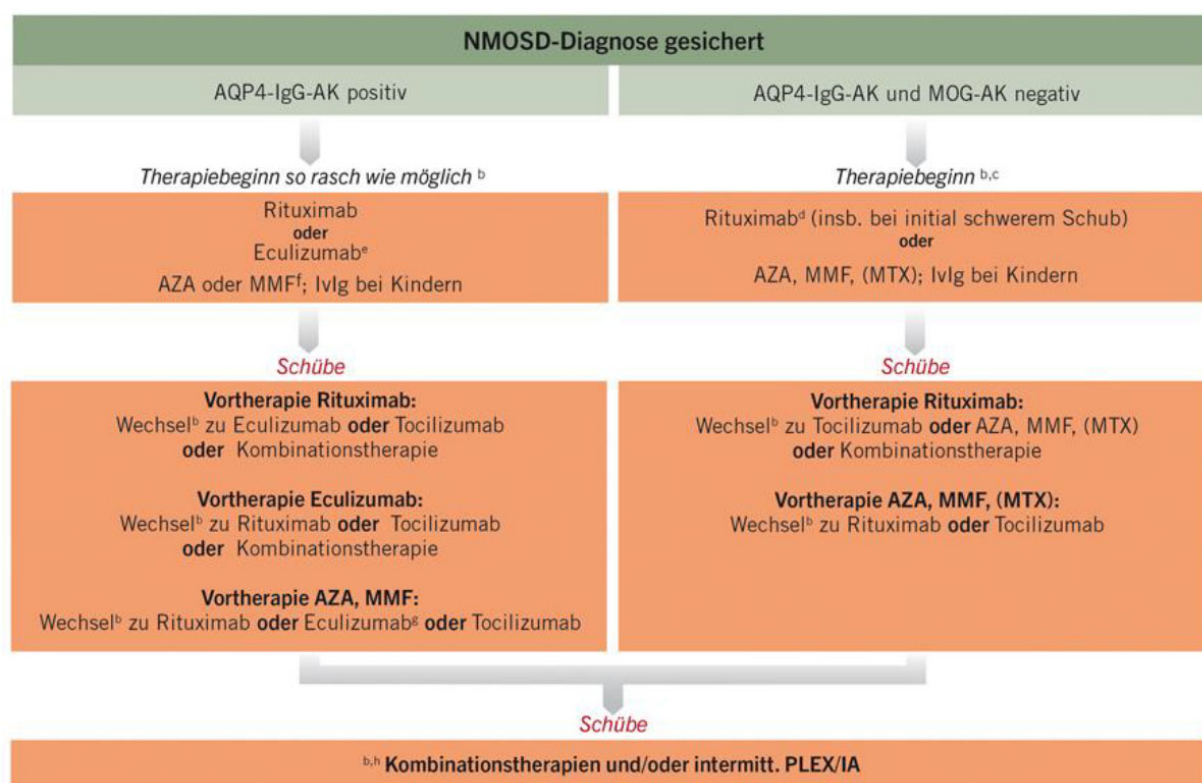
Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

„...wird zur Behandlung von Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind.

Abb. Schubprophylaktische Therapie der NMOSD 20219/20 gemäß DGN-Leitlinie ([36] Fußnoten siehe dort.)



Darüber hinaus wird hinsichtlich der neu zugelassenen Medikamente aus medizinischer Sicht ein eingleisiger Behandlungspfad der Aquaporin-4-Ak positiven NMOSD für die Zukunft wenig wahrscheinlich sein, weil bezüglich der Wirksamkeit (Schubreduktion) alle neuen Substanzen hoch wirksam sind, ein direkter head-to-head Vergleich aber fehlt. Die Therapiewahl wird sich medizinisch daher an den folgenden Kriterien orientieren:

Bei der **Wahl des Immuntherapeutikums** werden zukünftig folgende Faktoren in die Entscheidung einfließen:

1. Aktivität (Schubhäufigkeit, Schubschwere und Remissionsgrad nach Schubtherapie) der Erkrankung:

Kontaktdaten <i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</i>
Indikation gemäß Beratungsantrag „...wird zur Behandlung von Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind.
<ul style="list-style-type: none">✓ bei hoher Aktivität, schwerem Schub: Eculizumab (ab 2. Schub) /² Inebilizumab (bei Zulassung) / Rituximab / Satralizumab / Tocilizumab✓ schneller Wirkungseintritt notwendig: Eculizumab (ab 2. Schub; ggf. im Sinne einer Induktionstherapie mit Wechsel auf andere Immuntherapeutika nach Stabilisierung im Verlauf) <p>2. Versagen von Vortherapien:</p> <ul style="list-style-type: none">➤ <i>Vortherapie AZA</i>: Inebilizumab (bei Zulassung) / Rituximab / Satralizumab / Tocilizumab > im Einzelfall auch MMF oder intravenöse Immunglobuline (Ivlg)➤ <i>Vortherapie MMF</i>: Inebilizumab (bei Zulassung) / Rituximab / Satralizumab / Tocilizumab > im Einzelfall auch AZA oder intravenöse Immunglobuline (Ivlg)➤ <i>Vortherapie Rituximab</i>: Eculizumab (ab 2. Schub) > Satralizumab / Tocilizumab➤ <i>Vortherapie Satralizumab / Tocilizumab</i>: Eculizumab (ab 2. Schub) > Inebilizumab (bei Zulassung) / Rituximab➤ <i>Vortherapie Eculizumab</i>: Inebilizumab (bei Zulassung) / Rituximab / Satralizumab / Tocilizumab <p>3. Langzeitdaten und -Erfahrung, Langzeitsicherheit über mehr als 10 Jahre: liegen vor allem für AZA, MMF und Rituximab vor.</p> <ul style="list-style-type: none">➤ AZA, MMF: erhöhte Risiken für Tumorerkrankungen (insbesondere Haut) bei Langzeit-Behandlung➤ Rituximab: bisher keine Signale für Tumorerkrankungen bei Behandlung über mehr als 10 Jahre, Risiko für Hypogammaglobulinämien (und Infekte?) erhöht.➤ Tocilizumab: wenig Langzeitdaten bei NMOSD➤ Satralizumab, Eculizumab: keine Langzeitdaten über mehr als 5 Jahre bei NMOSD➤ Inebilizumab (bei Zulassung): Hypogammaglobulinämie (Infekte?), wenig Langzeitdaten bei NMOSD <p>4. Begleiterkrankungen berücksichtigen (Mitbehandlung oder auch Verschlechterung):</p> <ul style="list-style-type: none">➤ z.B. Kollagenosen: B-Zell Therapie (Rituximab, Inebilizumab (bei Zulassung)) > anti-IL6R Therapie (Tocilizumab, Satralizumab)➤ z.B. Myasthenia gravis: Rituximab > Eculizumab (ab 2. Schub) <p>5. Kinderwunsch / gebärfähige Frauen:</p> <ul style="list-style-type: none">➤ Rituximab / AZA (zu beiden liegen Erfahrungen vor)

² Trennung mit „/“: alphabetische Reihenfolge ohne inhaltliche Wertung; Trennung mit „>“: Reihenfolge in abnehmender inhaltlicher Präferenz

Kontaktdaten <i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</i>
Indikation gemäß Beratungsantrag „...wird zur Behandlung von Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind.
6. Alter: <ul style="list-style-type: none">➤ < 12 Jahre: Ivlg / Rituximab / AZA (alle OLU)➤ ≥ 12 Jahre bis 18 Jahre: Satralizumab 7. Psychosoziale und patientenindividuelle Faktoren, die die Therapieadhärenz beeinflussen könnten: <ul style="list-style-type: none">✓ oral (Azathioprin) versus subkutan (Satralizumab) versus hoch- (Eculizumab, Tocilizumab) oder niederfrequent (Inebilizumab (bei Zulassung) / Rituximab) intravenös Für die <u>Aquaporin-4-Antikörper negative</u> NMOSD wird der in der DGN-Leitlinie [34] beschriebene Behandlungsstandard im <i>Off-label Use</i> auch zukünftig aktuell bleiben. Literatur: [1.] Jarius S, Paul F, Weinshenker BG, Levy M, Kim HJ, Wildemann B. Neuromyelitis optica. Nat Rev Dis Primers. 2020 Oct 22;6(1):85. doi: 10.1038/s41572-020-0214-9. PMID: 33093467. [2.] Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, Vermersch P, Homburger HA, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Zéphir H, Moder K, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. Arch Neurol. 2008 Jan;65(1):78-83. doi: 10.1001/archneurol.2007.17. PMID: 18195142. [3.] Papp V, Magyari M, Aktas O, Berger T, Broadley SA, Cabre P, Jacob A, Kira JI, Leite MI, Marignier R, Miyamoto K, Palace J, Saiz A, Sepulveda M, Sveinsson O, Illes Z. Worldwide Incidence and Prevalence of Neuromyelitis Optica: A Systematic Review. Neurology. 2021 Jan 12;96(2):59-77. doi: 10.1212/WNL.0000000000011153. Epub 2020 Dec 11. PMID: 33310876; PMCID: PMC7905781. [4.] Jonsson DI, Sveinsson O, Hakim R, Brundin L. Epidemiology of NMOSD in Sweden from 1987 to 2013: A nationwide population-based study. Neurology. 2019 Jul 9;93(2):e181-e189. doi: 10.1212/WNL.0000000000007746. Epub 2019 Jun 6. Erratum in: Neurology. 2019 Oct 8;93(15):688. PMID: 31171648; PMCID: PMC6656652. [5.] Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, Kleiter I, Kleinschnitz C, Berthele A, Bretschneider J, Hellwig K, Hemmer B, Linker RA, Lauda F, Mayer CA, Tumani H, Melms A, Trebst C, Stangel M, Marziniak M, Hoffmann F, Schippling S, Faiss JH, Neuhaus O, Etrich B, Zentner C, Guthke K, Hofstadt-van Oy U, Reuss R, Pellkofer H, Ziemann U, Kern P, Wandinger KP, Bergh FT, Boettcher T, Langel S, Liebetrau M, Rommer PS, Niehaus S, Münch C, Winkelmann A, Zettl U UK, Metz I, Veauthier C, Sieb JP, Wilke C, Hartung HP, Aktas O, Paul F. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. J Neuroinflammation. 2012 Jan 19;9:14. doi: 10.1186/1742-2094-9-14. PMID: 22260418; PMCID: PMC3283476. [6.] Hümmert MW, Schöppe LM, Bellmann-Strobl J, et al. Costs and Health-Related Quality of Life in Patients With NMO Spectrum Disorders and MOG-Antibody-Associated Disease: CHANCENMO Study. Neurology. 2022;98(11):e1184-e1196. doi:10.1212/WNL.0000000000200052. [7.] Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, Nakashima I, Weinshenker BG. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. Lancet. 2004 Dec 11-17;364(9451):2106-12. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17551-X. PMID: 15589308.

<p>Kontakt Daten</p> <p><i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</i></p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>„...wird zur Behandlung von Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind.</p>
<p>[8.] Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. <i>J Exp Med</i>. 2005 Aug 15;202(4):473-7. doi: 10.1084/jem.20050304. Epub 2005 Aug 8. PMID: 16087714; PMCID: PMC2212860.</p> <p>[9.] Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, de Seze J, Fujihara K, Greenberg B, Jacob A, Jarius S, Lana-Peixoto M, Levy M, Simon JH, Tenenbaum S, Traboulsee AL, Waters P, Wellik KE, Weinschenker BG; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. <i>Neurology</i>. 2015 Jul 14;85(2):177-89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729. Epub 2015 Jun 19. PMID: 26092914; PMCID: PMC4515040.</p> <p>[10.] Akaishi T, Nakashima I, Takahashi T, Abe M, Ishii T, Aoki M. Neuromyelitis optica spectrum disorders with unevenly clustered attack occurrence. <i>Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm</i>. 2019 Nov 22;7(1):e640. doi: 10.1212/NXI.0000000000000640. PMID: 31757816; PMCID: PMC6935841.</p> <p>[11.] Du Q, Shi Z, Chen H, Zhang Y, Wang J, Qiu Y, Zhao Z, Zhang Q, Zhou H. Mortality of neuromyelitis optica spectrum disorders in a Chinese population. <i>Ann Clin Transl Neurol</i>. 2021 Jun 13. doi: 10.1002/acn3.51404. Epub ahead of print. PMID: 34120408.</p> <p>[12.] Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, Wernecke KD, Wegner B, Hellwig K, Pache F, Ruprecht K, Havla J, Krumbholz M, Kümpfel T, Aktas O, Hartung HP, Ringelstein M, Geis C, Kleinschnitz C, Berthele A, Hemmer B, Angstwurm K, Stellmann JP, Schuster S, Stangel M, Lauda F, Tumani H, Mayer C, Zeltner L, Ziemann U, Linker R, Schwab M, Marziniak M, Then Bergh F, Hofstadt-van Oy U, Neuhaus O, Winkelmann A, Marouf W, Faiss J, Wildemann B, Paul F, Jarius S, Trebst C; Neuromyelitis Optica Study Group. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. <i>Ann Neurol</i>. 2016 Feb;79(2):206-16. doi: 10.1002/ana.24554. Epub 2015 Nov 26. PMID: 26537743.</p> <p>[13.] Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, Wernecke KD, Hellwig K, Pache F, Ruprecht K, Havla J, Kümpfel T, Aktas O, Hartung HP, Ringelstein M, Geis C, Kleinschnitz C, Berthele A, Hemmer B, Angstwurm K, Stellmann JP, Schuster S, Stangel M, Lauda F, Tumani H, Mayer C, Krumbholz M, Zeltner L, Ziemann U, Linker R, Schwab M, Marziniak M, Then Bergh F, Hofstadt-van Oy U, Neuhaus O, Zettl UK, Faiss J, Wildemann B, Paul F, Jarius S, Trebst C; NEMOS (Neuromyelitis Optica Study Group). Apheresis therapies for NMOSD attacks: A retrospective study of 207 therapeutic interventions. <i>Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm</i>. 2018 Sep 26;5(6):e504. doi: 10.1212/NXI.0000000000000504. PMID: 30345331; PMCID: PMC6192689.</p> <p>[14.] Yamasaki R, Matsushita T, Fukazawa T, Yokoyama K, Fujihara K, Ogino M, Yokota T, Miyamoto K, Niino M, Nomura K, Tomioka R, Tanaka M, Kawachi I, Ohashi T, Kaida K, Matsui M, Nakatsuji Y, Ochi H, Fukaura H, Kanda T, Nagaishi A, Togo K, Mizusawa H, Murai H, Kira J. Efficacy of intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. <i>Mult Scler</i>. 2016 Sep;22(10):1337-48. doi: 10.1177/1352458515617248. Epub 2015 Nov 12. PMID: 26564994.</p> <p>[15.] Bonnan M, Valentino R, Olindo S, Mehdaoui H, Smadja D, Cabre P. Plasma exchange in severe spinal attacks associated with neuromyelitis optica spectrum disorder. <i>Mult Scler</i>. 2009 Apr;15(4):487-92. doi: 10.1177/1352458508100837. PMID: 19324982.</p> <p>[16.] Bonnan M, Cabre P. Improvement to baseline after plasma exchange in spinal attacks associated with neuromyelitis optica. <i>Mult Scler J Exp Transl Clin</i>. 2015 Dec 24;1:2055217315622794. doi: 10.1177/2055217315622794. PMID: 28607710; PMCID: PMC5408720.</p> <p>[17.] Bonnan M, Valentino R, Debeugny S, Merle H, Fergé JL, Mehdaoui H, Cabre P. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i>. 2018 Apr;89(4):346-351. doi: 10.1136/jnnp-2017-316286. Epub 2017 Oct 13. PMID: 29030418.</p>

<p>Kontaktdaten</p> <p><i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</i></p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>„...wird zur Behandlung von Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind.</p>
<p>[18.] Faissner S, Nikolayczik J, Chan A, Gold R, Yoon MS, Haghikia A. Immunoabsorption in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. <i>Ther Adv Neurol Disord</i>. 2016 Jul;9(4):281-6. doi: 10.1177/1756285616646332. Epub 2016 May 15. PMID: 27366234; PMCID: PMC4916525.</p> <p>[19.] Srisupa-Olan T, Siritho S, Kittisares K, Jitprapaikulsan J, Sathukitchai C, Prayoonwivat N. Beneficial effect of plasma exchange in acute attack of neuromyelitis optica spectrum disorders. <i>Mult Scler Relat Disord</i>. 2018 Feb;20:115-121. doi: 10.1016/j.msard.2018.01.010. Epub 2018 Mar 20. PMID: 29414283.</p> <p>[20.] 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. <i>J Neurol</i>. 2015 May;262(5):1379-84. doi: 10.1007/s00415-015-7766-8. Epub 2015 May 10. PMID: 25957640; PMCID: PMC4441737.</p> <p>[21.] Stellmann JP, Krumbholz M, Friede T, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, Hellwig K, Pache F, Ruprecht K, Havla J, Kümpfel T, Aktas O, Hartung HP, Ringelstein M, Geis C, Kleinschnitz C, Berthele A, Hemmer B, Angstwurm K, Young KL, Schuster S, Stangel M, Lauda F, Tumani H, Mayer C, Zeltner L, Ziemann U, Linker RA, Schwab M, Marziniak M, Then Bergh F, Hofstadt-van Oy U, Neuhaus O, Zettl U, Faiss J, Wildemann B, Paul F, Jarius S, Trebst C, Kleiter I; NEMOS (Neuromyelitis Optica Study Group). Immunotherapies in neuromyelitis optica spectrum disorder: efficacy and predictors of response. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i>. 2017 Aug;88(8):639-647. doi: 10.1136/jnnp-2017-315603. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28572277; PMCID: PMC5537514.</p> <p>[22.] 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. <i>Lancet Neurol</i>. 2020 Apr;19(4):298-306. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30066-1. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32199095.</p> <p>[23.] Zhang C, Zhang M, Qiu W, Ma H, Zhang X, Zhu Z, Yang CS, Jia D, Zhang TX, Yuan M, Feng Y, Yang L, Lu W, Yu C, Bennett JL, Shi FD; TANGO Study Investigators. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. <i>Lancet Neurol</i>. 2020 May;19(5):391-401. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30070-3. PMID: 32333897; PMCID: PMC7935423.</p> <p>[24.] Ringelstein M, Azyenberg I, Harmel J, Lauenstein AS, Lensch E, Stögbauer F, Hellwig K, Ellrichmann G, Stettner M, Chan A, Hartung HP, Kieseier B, Gold R, Aktas O, Kleiter I. Long-term Therapy With Interleukin 6 Receptor Blockade in Highly Active Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. <i>JAMA Neurol</i>. 2015 Jul;72(7):756-63. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.0533. PMID: 25985228.</p> <p>[25.] Ringelstein M, Azyenberg I, Lindenblatt G, Fischer K, Gahlen A, Novi G, Hayward-Könnecke H, Schippling S, Rommer PS, Kornek B, Zrzavy T, Biotti D, Ciron J, Audoin B, Berthele A, Giglhuber K, Zephir H, Kümpfel T, Berger R, Röther J, Häußler V, Stellmann JP, Whittam D, Jacob A, Kraemer M, Gueguen A, Deschamps R, Bayas A, Hümmert MW, 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 HP, Meuth SG, Kleiter I, Aktas O; Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Interleukin-6 Receptor Blockade in Treatment-Refractory MOG-IgG-Associated Disease and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. <i>Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm</i>. 2021 Nov 16;9(1):e1100. doi: 10.1212/NXI.0000000000001100. PMID: 34785575; PMCID: PMC8596357.</p> <p>[26.] Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, Fujihara K, Paul F, Cutter GR, Marignier R, Green AJ, Aktas O, Hartung HP, Lublin FD, Drappa J, Barron G, Madani S, Ratchford JN, She D, Cimbara D, Katz E; N-MOMentum study investigators. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. <i>Lancet</i>. 2019 Oct 12;394(10206):1352-1363. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31817-3. Epub 2019 Sep 5. PMID: 31495497.</p>

<p>Kontaktdaten</p> <p><i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</i></p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>„...wird zur Behandlung von Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind.</p>
<p>[27.] Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, Kim HJ, Levy M, Palace J, Nakashima I, Terzi M, Totolyan N, Viswanathan S, Wang KC, Pace A, Fujita KP, Armstrong R, Wingerchuk DM. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. <i>N Engl J Med.</i> 2019 Aug 15;381(7):614-625. doi: 10.1056/NEJMoa1900866. Epub 2019 May 3. PMID: 31050279.</p> <p>[28.] Wingerchuk DM, Fujihara K, Palace J, Berthele A, Levy M, Kim HJ, Nakashima I, Oreja-Guevara C, Wang KC, Miller L, Shang S, Sabatella G, Yountz M, Pittock SJ; PREVENT Study Group. Long-Term Safety and Efficacy of Eculizumab in Aquaporin-4 IgG-Positive NMOSD. <i>Ann Neurol.</i> 2021 Jun;89(6):1088-1098. doi: 10.1002/ana.26049. Epub 2021 Feb 27. PMID: 33586143; PMCID: PMC8248139.</p> <p>[29.] Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, Szczechowski L, Fox E, Shkrobot S, Yamamura T, Terada Y, Kawata Y, Wright P, Gianella-Borradori A, Garren H, Weinshenker BG. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. <i>Lancet Neurol.</i> 2020 May;19(5):402-412. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30078-8. PMID: 32333898; PMCID: PMC7935419.</p> <p>[30.] Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, Palace J, Greenberg B, Zakrzewska-Pniewska B, Patti F, Tsai CP, Saiz A, Yamazaki H, Kawata Y, Wright P, De Seze J. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. <i>N Engl J Med.</i> 2019 Nov 28;381(22):2114-2124. doi: 10.1056/NEJMoa1901747. PMID: 31774956</p> <p>[31.] Kleiter I, Traboulsee A, Palace J, Yamamura T, Fujihara K, Saiz A, von Büdingen HC, Stokmaier D, Klingelschmitt G, Bennett JL (2021) Long-term efficacy of satralizumab in aquaporin-4-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): Results from the open-label extension periods of SAKuraSky and SAKuraStar. ECTRIMS Meeting 2021, P024</p> <p>[32.] Rensel M, Zabeti A, Mealy MA, Cimbora D, She D, Drappa J, Katz E. Long-term efficacy and safety of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder: Analysis of aquaporin-4-immunoglobulin G-seropositive participants taking inebilizumab for ≥ 4 years in the N-MOMentum trial. <i>Mult Scler.</i> 2021 Oct 1:13524585211047223. doi: 10.1177/13524585211047223. Epub ahead of print. PMID: 34595983.</p> <p>[33.] Wingerchuk DM, Zhang I, Kielhorn A, Royston M, Levy M, Fujihara K, Nakashima I, Tanvir I, Paul F, Pittock SJ. Network Meta-analysis of Food and Drug Administration-approved Treatment Options for Adults with Aquaporin-4 Immunoglobulin G-positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. <i>Neurol Ther.</i> 2021 Nov 13. doi: 10.1007/s40120-021-00295-8. Epub ahead of print. PMID: 34773597.</p> <p>[34.] Held F, Klein AK, Berthele A. Drug Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Out with the Old, in with the New? <i>Immunotargets Ther.</i> 2021 Mar 19;10:87-101. doi: 10.2147/ITT.S287652. PMID: 33777853; PMCID: PMC7989551.</p> <p>[35.] Kim SH, Jang H, Park NY, et al. Discontinuation of Immunosuppressive Therapy in Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder With Aquaporin-4 Antibodies [published correction appears in <i>Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.</i> 2021 Apr 19;8(4):]. <i>Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.</i> 2021;8(2):e947. Published 2021 Feb 23. doi:10.1212/NXI.0000000000000947</p> <p>[36.] Hemmer B. et al., Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien</p>