

Quo vadis NMOSD?

A. Berthele, O. Aktas, M.W. Hümmert, F. Paul und T. Kümpfel für den NEMOS e.V.

Die Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung(en) (NMOSD) stehen exemplarisch für ein seltenes, aber klinisch hochrelevantes neuroimmunologisches Krankheitsbild, das in den letzten Jahren einen tiefgreifenden Wandel erlebt hat (zum aktuellen Stand der Diagnostik und Therapie siehe die aktualisierte DGN-Leitlinie zu MS, NMOSD und MOGAD [1]).

Optikusneuritis und Myelitis sind der klinische „Markenkern“ der Erkrankung – Symptome, die allerdings auch bei der Multiplen Sklerose (MS) auftreten. Entsprechend wurde die NMOSD um die Jahrtausendwende auch noch vornehmlich als Variante der MS verstanden. Heute wissen wir, dass die NMOSD eine eigenständige primäre Astrozytopathie ist. Die NMOSD ist also keine MS [2].

Der Nachweis Aquaporin-4-spezifischer Autoantikörper (AQP4-AK) im Serum hat das Verständnis der Pathophysiologie revolutioniert und die diagnostische Präzision erhöht. Werden AQP4-Antikörper nachgewiesen, ist die Diagnose einer NMOSD eindeutig zu stellen („Rule-in“). Die AQP4-AK-negative NMOSD ist dagegen heterogen. Es besteht eine Schnittmenge mit MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen (MOGAD), für die Optikusneuritis und Myelitis ebenfalls typisch sind. Bei AQP4-AK-negativen Patientinnen und Patienten mit sicher nachweisbarem MOG-IgG ist daher MOGAD die korrekte Diagnose. Nicht jede rein klinisch definierte NMOSD ist also eine NMOSD im engeren, serologisch definierten Sinn, und die AQP4-AK-negative NMOSD bleibt eine „Rule-out“-Diagnose, bei der weitere pathophysiologische Differenzierungen zu erwarten sind.

Doch trotz aller wissenschaftlichen Fortschritte bleiben grundlegende Versorgungsprobleme bestehen. Diagnostik, Therapie und Versorgungsstrukturen haben sich nicht in gleichem Tempo entwickelt wie das pathophysiologische Verständnis.

Die zentrale Frage lautet daher: Wohin entwickelt sich die NMOSD diagnostisch, therapeutisch und organisatorisch?

Versorgungslandschaft in Deutschland: eine Black Box

Die NMOSD gilt als seltene Erkrankung („orphan disease“; WHO: Prävalenz < 1/2.000, EU: < 5/10.000). Überträgt man epidemiologische Daten aus Nachbarländern, ist in Deutschland von wenigen Tausend Betroffenen auszugehen. Die tatsächliche Zahl bleibt jedoch unklar – obwohl die NMOSD im ICD-System (ICD-10: G36.0) seit über 20 Jahren eindeutig kodierbar ist. Hauptgrund ist die fehlende systematische Datenerfassung. Weder Krankenkassen noch Fachgesellschaften bilden die epidemiologische Realität zuverlässig ab. Auch insbesondere als MS verkannte Fehldiagnosen tragen zur Unterschätzung der Prävalenz bei.

Fehlende Transparenz der Versorgungswege

Befragungen zeigen, dass Patientinnen und Patienten mit NMOSD immer noch häufig einen langen Weg bis zur definitiven Diagnose haben. Anfangssymptome wie Optikusneuritis, Myelitis oder Area-postrema-Syndrom werden nicht immer als NMOSD erkannt. Ob Unterschiede in Erfahrung, Ressourcen oder Diagnostik hierfür verantwortlich sind, ist unklar – auch weil nicht systematisch erfasst wird, wer

NMOSD-Patientinnen und -Patienten versorgt. Dabei ist eine schnelle Diagnose entscheidend, da jeder Schub bleibende neurologische Schäden verursachen kann.

Uneinheitliche Diagnostik

Die Antikörpertestung ist zentral für die Diagnose. Diese Testung ist aber technisch nicht trivial – nur zellbasierte Assays (CBA) liefern zuverlässige Ergebnisse, sodass auch nur diese als leitliniengerecht gelten. Bei den CBA muss man zwischen Assays mit fixierten Zellen (FCBA) und Assays mit lebenden Zellen (LCBA) unterscheiden, wobei der LCBA in der Regel eine höhere Sensitivität aufweist.

Ob ansonsten nicht mehr empfohlene Testsysteme in der Praxis trotzdem noch Anwendung finden, ist nicht bekannt, aber zu vermuten. Auch über die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen Laboren ist wenig bekannt.

Es fehlt also auch bezüglich der Serodiagnostik der NMOSD an Übersicht. Praktisch relevant wird dies, wenn negative Testergebnisse bei fortbestehendem Verdacht laut Leitlinie in spezialisierten Laboren wiederholt werden sollen – die Frage ist aber: wo? Dies gilt umso mehr bei Verdacht auf MOGAD, da hierfür der LCBA als Goldstandard gilt, den nur wenige Speziallabore anbieten.

Fehlende Vernetzung von Behandelnden und Zentren

Die Seltenheit der NMOSD führt dazu, dass viele Neurologinnen und Neurologen kaum je Kontakt mit dieser Erkrankung haben. Erfahrungen mit der Diagnostik, Akut- und Langzeittherapie sind entspre-

chend ungleich verteilt. Patientinnen und Patienten konzentrieren sich daher in spezialisierten Zentren und nehmen oft lange Wege in Kauf.

Diese Zentren verfügen zwar über die notwendige Expertise, stoßen jedoch bei steigender Nachfrage nach Infusionsprogrammen, Sicherheitsmonitoring und Langzeitnachsorge an Kapazitätsgrenzen. Eine bessere Vernetzung zwischen spezialisierten Zentren und regionaler Versorgung wäre daher notwendig. Strukturmaßnahmen zur Institutionalisierung der Versorgung seltener, ressourcenintensiver neurologischer Erkrankungen wären ein wichtiges strukturpolitisches Ziel.

Neue diagnostische Kriterien: was ist zu erwarten?

An eine NMOSD sollte insbesondere gedacht werden bei longitudinal ausgedehnter Myelitis über ≥ 3 Wirbelkörpersegmente (LETM), schwerer ein- oder beidseitiger Optikusneuritis mit deutlichem Visusverlust, Stammhirnsyndromen mit Bewusstseinsstörungen oder unstillbarem Erbrechen/Schluckauf gepaart mit schlechtem Ansprechen auf eine Glukokortikoid-Pulstherapie.

Die 2015 vom *International Panel for Neuromyelitis Optica Diagnosis* (IPND) publizierten Kriterien bilden derzeit die Grundlage der Diagnose-

stellung und unterscheiden zwischen AQP4-AK-positiver und -negativer NMOSD [3]. Diese Kriterien werden derzeit zu verschiedenen Aspekten überarbeitet [4], und folgende Anpassungen werden erwartet:

Abgrenzung der MOGAD

Die MOGAD wird heute – trotz klinischer Überschneidungen – eindeutig als eigenständige Erkrankung verstanden und ist mutmaßlich sogar häufiger als die AQP4-AK-positive NMOSD. Frühere „seronegative NMOSD“-Fälle lassen sich nicht selten als MOGAD reklassifizieren [5]. Die neuen Kriterien der NMO werden diese Differenzierung konkret abbilden.

Spezifische MRT-Muster

Zur Frage, welche MRT-Befunde für die NMOSD besonders typisch sind, gibt es seit 2015 neue Erkenntnisse. Die überarbeiteten IPND-Kriterien werden daher weitere MRT-Befunde als typisch für die NMOSD werten:

- T2-hyperintense Läsionen im Hirnstamm im Dach des vierten Ventrikels, im Zwischenhirn um den dritten Ventrikel und im Bereich des Nucleus dentatus des Kleinhirns.
- Kontrastmittelaufnahme des Ventrikelependyms.
- T2-hyperintense „*bright spotty lesions*“ innerhalb myelitischer Herde

Präzisere biologische Kriterien

Im Zentrum der revidierten Kriterien steht der Antikörperstatus. Im Rahmen der Diagnostik muss daher eine Testung auf AQP4- und ggf. MOG-IgG – vorzugsweise mittels *Live-cell-based Assay* – erfolgen; ein unbekannter Serostatus ist keine Option mehr.

Bei Nachweis von AQP4-AK fällt das gesamte Spektrum der zu beobachtenden klinischen Manifestationen neu unter den Begriff der Neuromyelitis optica *Erkrankung*, während doppelt antikörpernegative (AQP4-/MOG-IgG) Manifestationen *syndromalen Charakter* erhalten (► Abb. 1). Die NMOSD wird also eine biologische Diagnose.

GFAP wird vom IPND als vielversprechender (Astrozyten-)Marker angesehen; gleichwohl wird ihm aber (noch) kein Stellenwert bei der Diagnosestellung zugemessen. Das Gleiche gilt für Bestimmung der Neurofilament-Leichtketten (NfL).

Was wird aus der „antikörpernegativen NMOSD“?

Die seronegative NMOSD bleibt diagnostisch herausfordernd, denn diese Gruppe umfasst sowohl Patientinnen und Patienten mit falsch-negativen AQP4-AK-Befunden und MOGAD-Erkrankte, die nicht hinreichend abgeklärt wor-

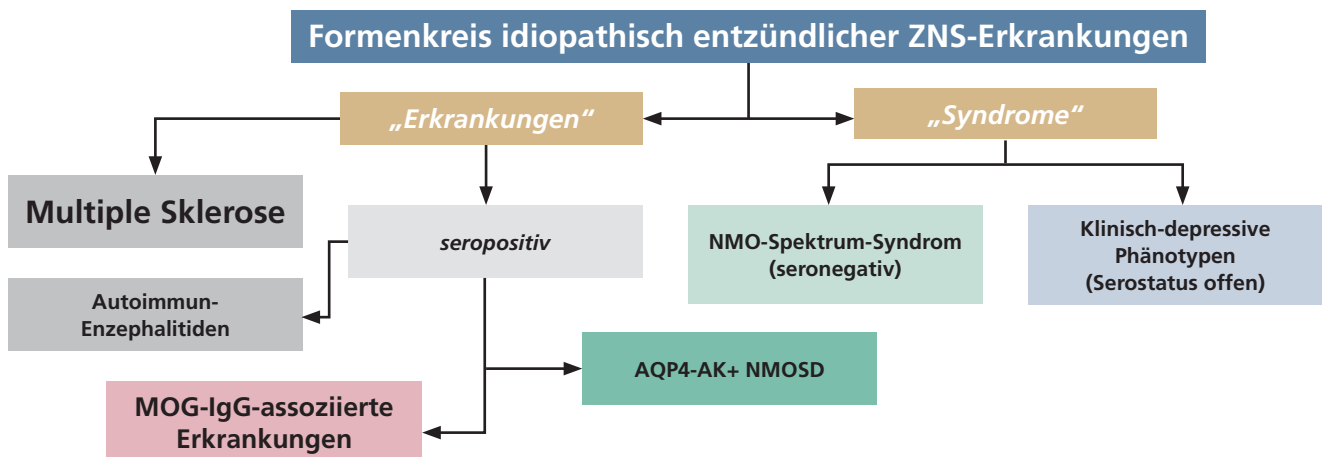


Abb. 1: Die NMOSD in der Landkarte der Neuroimmunologischen Erkrankungen. Revidierte Nomenklatur der NMOSD noch vorläufig.

NEU

kisunla[®]
(donanemab)

A Lilly Medicine



Für Ihre Patient:innen mit **früher
symptomatischer Alzheimer-Krankheit**^{a,1}

SCHÖNE MOMENTE LÄNGER BEWAHREN



Klinisch relevante Verlangsamung des
kognitiven und funktionellen Abbaus^{1,4}



Längerer Erhalt
der Selbstständigkeit^{b,2,3}



Kausale Therapie mit schneller
Entfernung von Amyloid-Plaques^{c,1,4}



Vierwöchentliche Infusion mit
definiertem Therapieende^{d,1}

Lilly
A MEDICINE COMPANY

Kisunla[®] Pflichttext



[www.lilly.com/de/
pflichttext/kisunla](http://www.lilly.com/de/pflichttext/kisunla)

^aDonanemab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit einer klinischen Diagnose einer leichten kognitiven Störung und leichter Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit (frühe symptomatische Alzheimer-Krankheit), die heterozygote Apolipoprotein E-ε4 (ApoE-ε4)-Träger oder ApoE-ε4-Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde.¹ ^bDurch ein signifikant reduziertes Risiko, in eine mittelschwere Demenz fortzuschreiten.^{2,3} ^cDie Ablagerung von β-Amyloid in Form von Plaques wird als eine der wesentlichen Ursachen für die Entstehung der Alzheimer-Krankheit erachtet.⁴ Donanemab bindet an N3pE-Aβ und unterstützt die Amyloid-Plaques-Entfernung, definiert als Unterschreitung von 24,1 Centiloids im Amyloid-PET-Scan.¹ Nach 6 Monaten erreichten in der TRAILBLAZER-ALZ 2 Studie 33% der indizierten Studienpopulation eine Entfernung von Amyloid-Plaques, nach 12 Monaten 70% und nach 18 Monaten 81%.¹ ^dDie Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, bis die Amyloid-Plaques entfernt sind (z.B. bis zu 6 oder 12 Monate). Die Entfernung der Amyloid-Plaques sollte durch einen validierten Test bestätigt werden. Die maximale Behandlungsdauer beträgt 18 Monate und sollte nicht überschritten werden, auch wenn die Entfernung der Amyloid-Plaques nicht bestätigt wird.¹

¹ Aktuelle Kisunla[®] Fachinformation. ² Sims JR et al; for TRAILBLAZER-ALZ 2 Investigators. JAMA. 2023;330(6):512-527. ³ Lilly data on file für die indizierte Population basierend auf der TRAILBLAZER-ALZ 2 Studie. ⁴ Jessen F et al. J Prev Alz Dis. 2024;11(5):1212-1218. PP-DN-DE-0025 Januar 2026

den sind, als auch korrekt diagnostizierte doppelt-antikörpernegative NMO-Syndrome und klinische Phänokopien. Bisher wurde postuliert, dass bei tatsächlich doppelt-antikörpernegativen NMO-Fällen weitere, bisher nicht bekannte Autoantikörper gefunden werden. „Klare Treffer“ stehen bei dieser Suche aber immer noch aus. Umso mehr werden differenzierte Algorithmen nötig sein, um andere Autoimmunerkrankungen wie etwa das Sjögren-Syndrom, den Systemischen Lupus Erythematoses, die Sarkoidose, paraneoplastische Syndrome oder auch eine optikospinale MS sicher und schnell als Ursache abgrenzen zu können.

Außerdem besteht ein großer therapeutischer Klärungsbedarf. Bisher basiert die Behandlung meist auf klassischen Immunsuppressiva und Rituximab im Off-label-Use. Prospektive Studien unter Einschluss besser definierter doppelt antikörpernegativer Patientinnen und Patienten wären daher dringend erforderlich.

Neue therapeutische Antikörper: Fluch und Segen?

Die sukzessive Einführung von Eculizumab, Inebilizumab, Satralizumab und Ravulizumab hat die NMOSD-Therapie grundlegend verändert. Vor 2019 bestanden Behandlungsstrategien aus Off-Label-Therapien, vorzugsweise Rituximab, und Einzelfallentscheidungen. Heute steht ein Portfolio hochwirksamer, zielgerichteter Biologika zur Verfügung [6]. Doch mit dem therapeutischen Fortschritt entstehen neue komplexe Realitäten.

Hohe Wirksamkeit – aber nur für AQP4-AK-positive Patientinnen und Patienten

Die Zulassungsstudien zeigen eine drastische Reduktion der Schubrate, teilweise bis nahe Null. Da jeder Schub strukturelle Schäden

verursacht, verbessert dies die langfristige Prognose erheblich. Diese Effekte gelten jedoch primär für AQP4-AK-positive Patientinnen und Patienten. Bei antikörpernegativen NMOSD-Probandinnen und -Probanden haben die neuen therapeutischen Antikörper – sofern denn überhaupt untersucht – das Risiko eines Schubes nicht signifikant reduzieren können.

Fehlende Head-to-Head-Daten

Wie wählt man zwischen den neuen therapeutischen Antikörpern die richtige Option aus? Direkte Vergleichsstudien („head-to-head“), die die Substanzen miteinander vergleichen, fehlen – und werden auch nur zustande kommen, wenn eine industrieunabhängige Finanzierung solcher Studien möglich wird. Leider fehlen dazu zumindest in Deutschland bislang die Voraussetzungen. Auch können metaanalytische Verfahren diese Wissenslücke bisher nur sehr eingeschränkt schließen.

Die Auswahl der Therapie erfolgt daher aus den individuellen Kontexten heraus: Sicherheitsprofile, Infektionsrisiken und Impfungen, Komorbiditäten, Familienplanung, Applikation und Frequenz und individuelle Präferenzen („Bauchgefühl“) geben den Ausschlag. Das mag in der Regel funktionieren – ein strukturiertes Vorgehen wäre aber besser. Denn: so potent die spezifischen Immuntherapeutika sind, so unbekannt sind auch die tatsächlichen langfristigen immunologischen Risiken. Zuvorderst sind dies Infektionen: Meningokokkeninfektionen bei Komplementinhibitoren, typische und atypische Infektionen unter B-Zell-Depletion oder labordiagnostisch maskierte Infekte unter IL6-Blockade.

Ökonomische Herausforderungen

Die spezifischen therapeutischen Antikörper der NMOSD gehören mit teils mehreren Hunderttau-

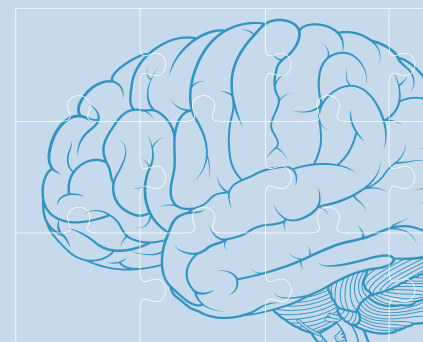
send Euro Jahrestherapiekosten zu den teuersten in der Neurologie. Nachdem es sich um seltene Erkrankungen handelt, fällt dies bei den Gesamtkosten unseres Gesundheitssystems womöglich noch nicht ins Gewicht. Ob dies so bleibt, ist beim derzeitigen Trend zu höchstpreisigen Medikamenten aber keinesfalls sicher. Daher sollte die Entwicklung neuer Medikamente nicht verhindern, dass bereits im Off-Label-Use eingesetzte Medikamente ebenfalls ihre Wirksamkeit unter Beweis stellen können bzw. „alte“ Medikamente für „neue“ Indikationen evaluiert werden („Drug Repurposing“).

Langzeittherapie: zwischen Skylla und Charybdis

Die Immuntherapie der NMOSD erfordert eine Langzeittherapie, und der therapeutische Korridor ist schmal: „*Undertreatment*“ muss vermieden werden, denn jeder Schub hinterlässt potenziell irreversible Schäden. „*Watch and wait*“ Strategien sind bei der AQP4-AK-positiven NMOSD also klar zu vermeiden, und auch therapeutische Eskalationsstrategien können ein Risiko bergen.

Anders als es zurzeit bei der MS diskutiert wird, gibt es bei der AQP4-AK-positiven NMOSD auch keinen großen Spielraum für eine Therapie-Deeskalation. Kohortenstudien haben klar gezeigt, dass selbst nach jahrelanger Schubfreiheit die Aktivität der NMOSD nach Absetzen der Immuntherapie wieder aufflammt. Nichtsdestotrotz ist auch „*Overtreatment*“ ein Problem, denn die Komplikationsrate der hochaktiven Therapie steigt mit der Dauer der Anwendung. Hier sind vor allem typische und atypische Infektionen zu nennen.

Die Langzeittherapie der NMOSD erfordert also ein konsequentes und fortgesetztes Monitoring, das sowohl den klinischen Befund als



ECTRIMS 2025: Anhaltende Effekte auf PIRA, Behinderungsprogression sowie Biomarker unter MAVENCLAD® (Cladribin-Tabletten)^{1-3, a}

Ca. 90 % der Patienten^a nach 4 Jahren frei von PIRA¹

Rund 9 von 10 der untersuchten Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (MS) waren 4 Jahre nach Therapiebeginn mit MAVENCLAD® – und damit auch in der behandlungsfreien Zeit – frei von schubunabhängiger Krankheitsprogression (PIRA; Abb. 1). Dies zeigten gepoolte 4-Jahres-Daten^b (n=752).¹ Die niedrigsten Raten an PIRA, bestätigter Behinderungsakkumulation (CDA) und schubassoziierter Verschlechterung (RAW) traten dabei bei jüngeren MS-Patienten (≤40 Jahre) auf, was für einen frühen Einsatz der oralen Impulstherapie spricht.¹

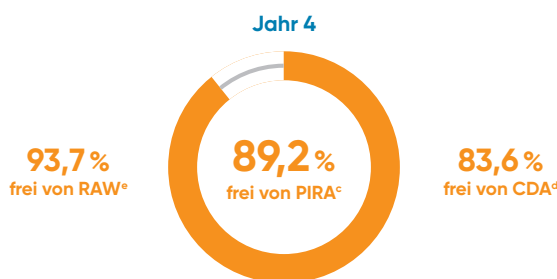


Abb. 1: Ein Großteil der Patienten war nach 4 Jahren frei von PIRA, RAW und CDA (kumulative Wahrscheinlichkeiten¹; mod. nach [1]).

Ca. 83 % der Patienten frei von Behinderungsprogression²

Ebenfalls nach 4 Jahren wies ein Großteil der Patienten (ca. 83%) unter MAVENCLAD® keine Behinderungsprogression (CDP)^g auf. Bei ca. 15% war eine Verbesserung der Behinderung (CDI)^h zu verzeichnen, von der insbesondere jüngere (≤40 Jahre) und therapienaive Patienten profitierten.² Dies konnte in einer weiteren Analyse der gepoolten Daten^b gezeigt werden.²

Signifikant gesenkte NfL- und GFAP-Serumspiegel³

Neurofilament-Leichtketten (NfL) und saures Gliafaserprotein (GFAP) sind wichtige Biomarker für neuroaxonale Schäden bzw. chronische Neuroinflammation bei MS.³ Es konnte gezeigt werden, dass unter MAVENCLAD® 2 Jahre nach Therapiebeginn diese Biomarker im Serum der Patienten signifikant reduziert waren (Abb. 2).

Diese Ergebnisse korrelierten signifikant mit dem Erhalt von Hirnvolumen.³ Die neuen Daten untermauern frühere Untersuchungen zu Biomarkern, in denen NfL auch im Liquor der Patienten signifikant reduziert waren.⁴

In einer weiteren Studie konnten stabile oder verbesserte kognitive Fähigkeiten nach 4 Jahren sowie eine anhaltend hohe Behandlungszufriedenheit unter Cladribin-Tabletten gezeigt werden.⁵

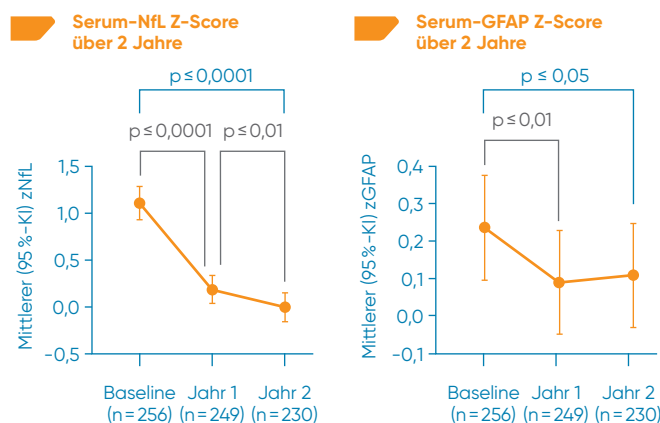


Abb. 2: Signifikant reduzierte Serum-NfL- und GFAP-Z-Scores nach 2 Jahren (mod. nach [3]).¹

„Die neuesten Daten bestätigen die anhaltende Wirksamkeit von Cladribin-Tabletten auch in den behandlungsfreien Jahren 3 und 4 bei einem großen Anteil der MS-Patienten^{a,1,2}. In über 360.000 Patientenjahren und bei mehr als 130.000 behandelten Patienten weltweit wurden keine neuen Sicherheitssignale oder bestätigten Fälle von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) beobachtet.^{4,7} Diese Ergebnisse untermauern die Evidenz für das langfristige Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil von Cladribin-Tabletten in der MS-Therapie.“ Dr. Michael Hübschen, Medical Director, Merck



Weitere Highlights vom ECTRIMS-Kongress 2025 finden Sie auf der Webseite von Merck Medizin.



Zum Pflichttext

^a MAVENCLAD® wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger MS (RMS), definiert durch klinische oder bildgebende Befunde.⁸ ^b Gepoolte Analyse, MAGNIFY-MS (n=270) und CLARIFY-MS (n=482) sowie deren Extensionsstudien. ^c PIRA definiert als bestätigte Behinderungsprogression (CDP) ohne Schub innerhalb von 90 Tagen über ≥6 Monate. ^d CDA definiert als jegliches PIRA- oder RAW-Ereignis über ≥6 Monate. ^e RAW definiert als CDP, welche nicht als PIRA eingestuft wurde über ≥6 Monate. ^f Kaplan-Meier-Schätzung. ^g 6-Monats-CDP definiert als Verbesserung des EDSS-Werts vs. Baseline von ≥1 Punkt bei einem Baseline-EDSS-Wert von 0,5–5, von ≥0,5 Punkten bei einem Baseline-EDSS-Wert von >5 bzw. von ≥1,5 Punkten bei einem Baseline-EDSS-Wert von 0, jeweils über einen Zeitraum von ≥6 Monaten. ^h 6-Monats-CDI definiert als Verringerung des EDSS-Werts vs. Baseline von ≥1 Punkt bei einem Baseline-EDSS-Wert ≤5 bzw. von ≥0,5 Punkten bei einem Baseline-EDSS-Wert >5, jeweils über einen Zeitraum von ≥6 Monaten. ⁱ Jährliche, prozentuale Veränderung des Hirnvolumens. ^j MAGNIFY-MS (n=258).

Literatur:

¹ Montalban X et al., ECTRIMS 2025 [P1707]. ² Vermersch P et al., ECTRIMS 2025 [P335]. ³ Wiendl H et al., ECTRIMS 2025 [P1694]. ⁴ Schmierer K et al., ACTRIMS 2025 [P143]. ⁵ Penner IK et al., ECTRIMS 2025 [P1820]. ⁶ Glaser A et al., ECTRIMS 2025 [P856]. ⁷ Leist T et al., MENACTRIMS 2024 [P347]. ⁸ Fachinformation MAVENCLAD®, aktueller Stand.

Impressum: Merck Healthcare Germany GmbH, Waldstr. 3, 64331 Weiterstadt

auch Laboruntersuchungen (z. B. Lympho-/Neutropenien, Hypogammaglobulinämie; möglicherweise GFAP), paraklinische Untersuchungen (Bildgebung) und den Impfstatus einschließen muss.

Damit ist der Risikominimierung aber nicht Genüge getan. Gerade weil die langfristige Therapie bei der NMOSD Pflicht ist, muss evaluiert werden, wie die Risiken der Langzeittherapie modifiziert werden können. Statt der Dauertherapie mit einer Substanz könnten Protokolle sinnvoll sein, die Therapiesequenzen mit unterschiedlichen Substanzen vorsehen (z. B. als Akut- versus Langzeittherapie oder als Induktions- und Erhaltungstherapie), und auch die Dosierungen und Dosierungsintervalle der angewendeten Medikamente sollten dabei nicht sakrosankt sein. Dies braucht aber einen breiten Konsens und auch die Unterstützung der Kostenträger, da jede Modifikation der Anwendung zugelassener Medikamente formal ein Off-Label-Use ist.

Register und Netzwerke

Gerade in einem sich so rasch entwickelnden Feld wie der Therapie neuroimmunologischer Erkrankungen sollten Versorgung und Forschung eng verzahnt sein. Für seltene Erkrankungen wie NMOSD sind dabei Register und Netzwerke ideale Instrumente.

Register können hierbei epidemiologische Daten erfassen, Therapieeffekte im Alltag analysieren, Nebenwirkungen dokumentieren und Versorgungslücken identifizieren. Netzwerke können die Implementierung von Leitlinien erleichtern, die Diagnostik standardisieren, Überweisungspfade definieren und die Arbeitsteilung zwischen Therapeutinnen und Therapeuten in den unterschiedlichen Settings unterstützen.

Mit Gründung der Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS; nem-net.de) wurde für die seltene Erkrankung der NMOSD eine Brücke zwischen Wissenschaft und klinischer Versorgung geschlagen. Ziel des Netzwerkes ist es, durch eine Register-basierte systematische Erfassung und strukturierte Verlaufsbeobachtung möglichst sämtlicher NMOSD-Betroffener Erkenntnisse zu dieser seltenen Erkrankung direkt in die medizinische Regelversorgung zu übertragen.

Register und Netzwerke sind zudem eine Basis für zukünftige Forschung. Sie bieten multizentrische Datensätze, die es erlauben, Hypothesen für klinische Studien zu generieren. Daten aus krankheitsbezogenen Registern können unter bestimmten Bedingungen sogar Fragen beantworten, für die ansonsten erst eine kontrollierte Studie aufzusetzen und durchzuführen wäre („*Target Trial Emulation*“).

Es ist daher zu wünschen, dass krankheitsbezogene Register und Netzwerke in Deutschland bald eine langfristige Perspektive und Finanzierung erhalten.

Fazit

Die NMOSD hat sich in kurzer Zeit von einer kaum verstandenen Erkrankung zu einem hochspezifischen neuroimmunologischen Krankheitsbild mit klar definierter Pathophysiologie entwickelt. Die Verfügbarkeit effektiver Therapien eröffnet erstmals realistische Perspektiven, die Krankheit langfristig zu kontrollieren und Behinderung zu verhindern.

Damit diese Fortschritte den Erkrankten auch wirklich zugutekommen, ist noch einiges zu tun. Die Revision der diagnostischen Kriterien mag helfen – solange wir aber nicht die tatsächlichen Versorgungsstrukturen und Bedarfe im Detail kennen, wird es schwer sein,

Fortschritte zu transportieren. Registerdaten können dabei ein Weg sein. Die Optimierung der Therapiealgorithmen und weitere Studien zur Langzeittherapie und deren Sicherheit sind weitere Schritte, die wir bei der NMOSD gehen müssen.

Literatur:

1. Hemmer B et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD) und MOG-IgG-assoziierten Erkrankung (MOGAD), S2k-Leitlinie, 2025, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien
2. Jarius S et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) – revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part I: Diagnosis and differential diagnosis. *J Neurol* 2023; 270(7): 3341–68
3. Wingerchuk DM et al.; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85(2): 177–89
4. Wingerchuk D. IPND 2025 diagnostic criteria for NMOSD. Präsentiert auf dem 41. Kongress des European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), Barcelona, 24–26 September 2025; Hot Topic Session 3: ‘New NMOSD diagnostic criteria’ am 24.09.2025.
4. Banwell B et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet Neurol* 2023; 22(3): 268–82
5. Kümpfel T et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) – revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: Attack therapy and long-term management. *J Neurol* 2024; 271(1): 141–76

Interessenskonflikte:

A. Berthele erhielt eine Förderung durch den Innovationsausschuss des G-BA (Förderkennzeichen 01VSF23040) und das BMFTR (Förderkennzeichen 01ZZ2505A) sowie Beratungs-/Vortragshonorare und Reisekosten von Alexion, Argenx, Biogen, CSL Behring, Horizon/Amgen, Merck, Neuraxpharm, Novartis und Roche. Seine Einrichtung erhielt Vergütungen für klinische Studien von Ad Scientiam, Alexion, Biogen, Merck, Novartis, Roche und Sanofi Genzyme. O. Aktas erhielt eine Förderung durch das BMFTR und die DFG sowie

Zusammenfassung

Die Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD) hat sich von einer kaum verstandenen Variante der Multiplen Sklerose zu einer klar definierten primären Astrozytopathie entwickelt, deren Diagnose durch den Nachweis von AQP4-Antikörpern mittels zellbasierter Assays präzisiert wurde und von MOG-IgG assoziierten Erkrankungen abzugrenzen ist. Trotz dieser wissenschaftlichen Fortschritte besteht in der Versorgung der NMOSD noch Optimierungsbedarf: Die tatsächliche Prävalenz ist unklar, Diagnosen werden häufig verzögert gestellt, die Antikörpertestung ist qualitativ uneinheitlich, und die Kooperation zwischen Behandlern unterschiedlicher Versorgungsstufen sollte gestärkt werden. Mit der Zulassung hochwirksamer Biologika (Eculizumab, Inebilizumab, Satralizumab, Ravulizumab) steht erstmals ein zielgerichtetes Therapieportfolio für AQP4-AK positive Patientinnen und Patienten zur Verfügung, das jedoch durch fehlende Head-to-Head-Daten, hohe Therapiekosten, unbekannte Langzeitr Risiken und die Notwendigkeit eines dauerhaften Monitorings in der Anwendung anspruchsvoll ist. Register und Netzwerke – wie die Neuromyelitis Optica Studiengruppe (NEMOS) – sind dabei unverzichtbar; auch um Versorgungsrealitäten abzubilden, Therapieeffekte zu analysieren und die wissenschaftlichen Fortschritte tatsächlich zu den Betroffenen zu bringen.

Schlüsselwörter: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung – NMOSD – AQP4-IgG – MOGAD – Differentialdiagnose

Summary

Quo vadis NMOSD?

A. Berthele, O. Aktas, M. W. Hümmert, F. Paul, T. Kümpfel

Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) has evolved from a poorly understood variant of MS to a clearly defined primary astrocytopathy, the diagnosis of which has been refined by the detection of AQP4 antibodies using cell-based assays and can be distinguished from MOG-IgG-associated disorders. Despite these scientific advances, there is still room for improvement in the care of NMOSD: the actual prevalence is unclear, diagnoses are often delayed, antibody testing is of inconsistent quality, and cooperation between practitioners at different levels of care should be strengthened. With the approval of highly effective biologics (eculizumab, inebilizumab, satralizumab, ravulizumab), a targeted therapy portfolio is now available for the first time for AQP4-Ab-positive patients. However, this is challenging to use due to a lack of head-to-head data, high therapy costs, unknown long-term risks, and the need for ongoing monitoring. Registers and networks – such as the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS) – are indispensable in this regard, not least to reflect the realities of care, analyze treatment effects, and actually bring scientific advances to those affected.

Keywords: Neuromyelitis optica spectrum disorder – NMOSD – AQP4-IgG – MOGAD – Differential diagnosis

Honorare und Reisekostenzuschüsse von Alexion, Almirall, Amgen, Biogen, Chugai, Mitsubishi Tanabe, Novartis, Roche, Sanofi und UCB. M.W. Hümmert erhielt eine Förderung durch Myelitis e. V. sowie den Innovationsausschuss des G-BA, NEMOS e. V. und Vortragshonorare von selpers og, AMGEN/Horizon und Alexion, Reisestipendien von Alexion und Vergütungen für die Mitarbeit in Beiräten von Alexion, AMGEN, Roche und UCB. F. Paul erhielt eine Förderung durch BMFT, DFG, Einstein Foundation, Guthy Jackson Charitable Foundation, EU-Rahmenprogramm FP7, Sumaira Foundation, MOG-Project und projektbezogen durch Biogen, Genzyme, Merck Serono, Novartis, Bayer, Roche, Parexel und Almirall sowie Honorare für Vorträge und Reisekosten von der Guthy Jackson Foundation, Bayer, Biogen, Merck Serono, Sanofi Genzyme, Novartis, Viela Bio, Roche, UCB, Mitsubishi, Tanabe, Celgene und Unterstützung für die Teilnahme an Tagungen von Alexion. Er ist Mitglied in Beiräten und Lenkungsausschüssen von Celgene, Roche, UCB und Merck. T. Kümpfel erhielt Vortragshonorare und/oder persönliche Vergütungen für Beratungen von Novartis Pharma, Roche Pharma, Alexion/AstraZeneca, Horizon Therapeutics/Amgen, Merck, Chugai Pharma und Biogen. Ihre Einrichtung erhielt eine Vergütung für die Mitarbeit in einem Lenkungsausschuss von Roche.

© mgo fachverlage, all rights reserved

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Achim Berthele
Klinik und Poliklinik für Neurologie
TUM Klinikum rechts der Isar
Ismaninger Str. 22
81675 München
achim.berthele@tum.de

Prof. Dr. med. Orhan Aktas
Universitätsklinikum Düsseldorf

PD Dr. med. Martin W. Hümmert
KRH Klinikum Agnes Karll Laatzen

Prof. Dr. med. Friedemann Paul
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Prof. Dr. med. Tania Kümpfel
LMU Klinikum München

NEMOS e.V.
info@nemos-net.de

Prof. Dr. med.
Achim Berthele

