



Multiple Sklerose & Neuromyelitis Optica

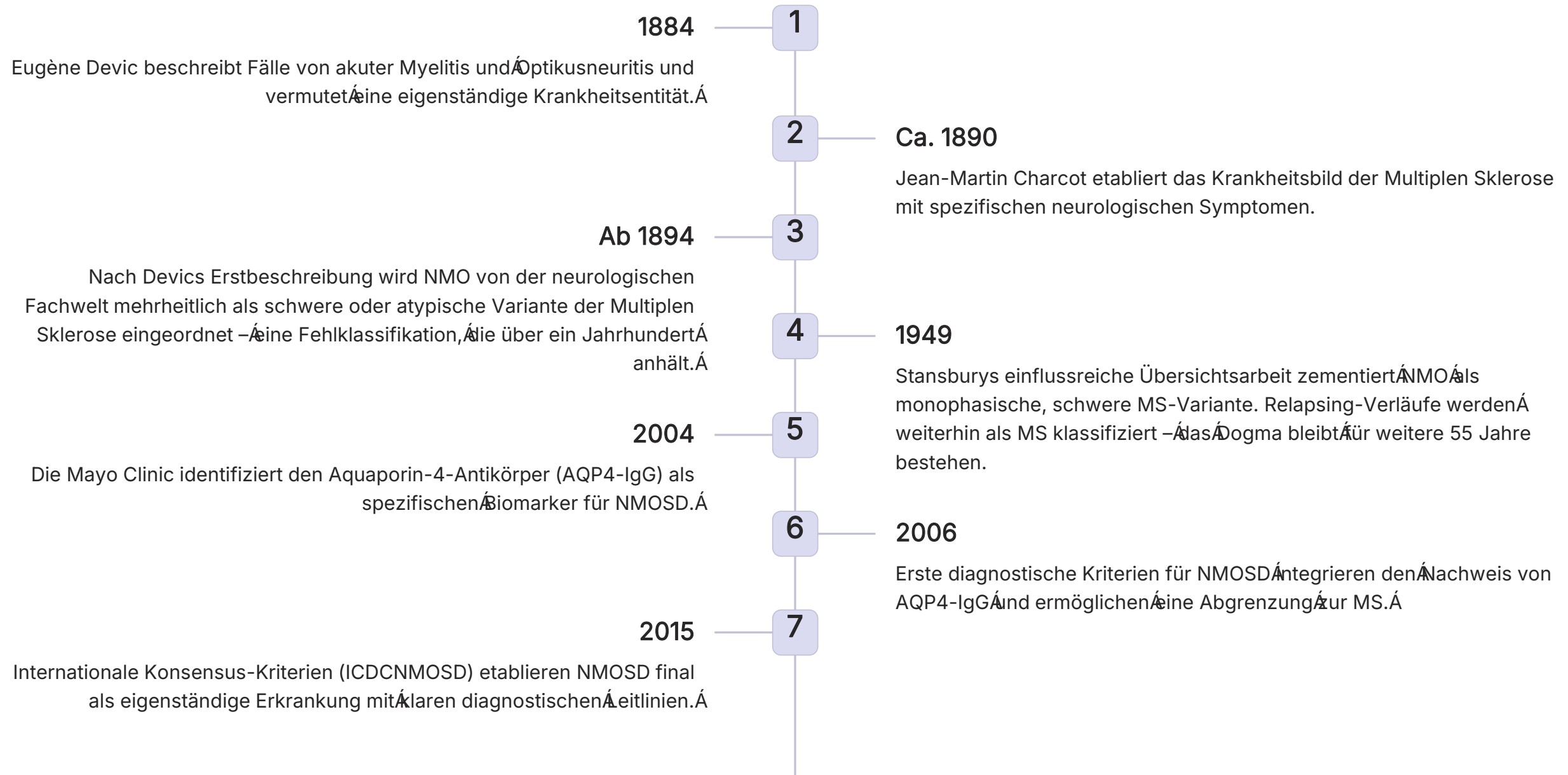
Gemeinsamkeiten und Unterschiede
in der Therapie

Dr. med. Moritz Förster
Oberarzt Kliniken Maria Hilf
11.04.2026

Disclosures

Der Referent erhielt Sachleistungen, Reisekostenzuschüsse und/oder Honorare von Alexion Pharmaceuticals, Biogen, Bristol-Myers Squibb, der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Merck Healthcare Germany, Neuraxpharm, Novartis, Roche und Viatrix (in alphabetischer Reihenfolge). Er war Mitglied eines Advisory Boards der Swedish Orphan Biovitrum GmbH und von Neuraxpharm. Er ist als freiberuflicher Dozent an der Dresden International University tätig. Teile des Vortrags oder Fallstudien wurden möglicherweise bereits in vorherigen Vorträgen des Referenten verwendet.

Die Entdeckung zweier Krankheiten: MS und NMOSD im Zeitraffer



Lernziele

01

Pathophysiologie verstehen

Immunpathogenese der MS und NMOSD im Vergleich – Zelluläre und humorale Mechanismen

03

Therapieunterschiede kennen

Akuttherapie und verlaufsmodifizierende Strategien bei MS und NMOSD – Gemeinsam und divergent

02

Diagnostik einordnen

McDonald-Kriterien, AQP4-IgG-Diagnostik, MRT-Befundmuster und ihre therapeutische Konsequenz

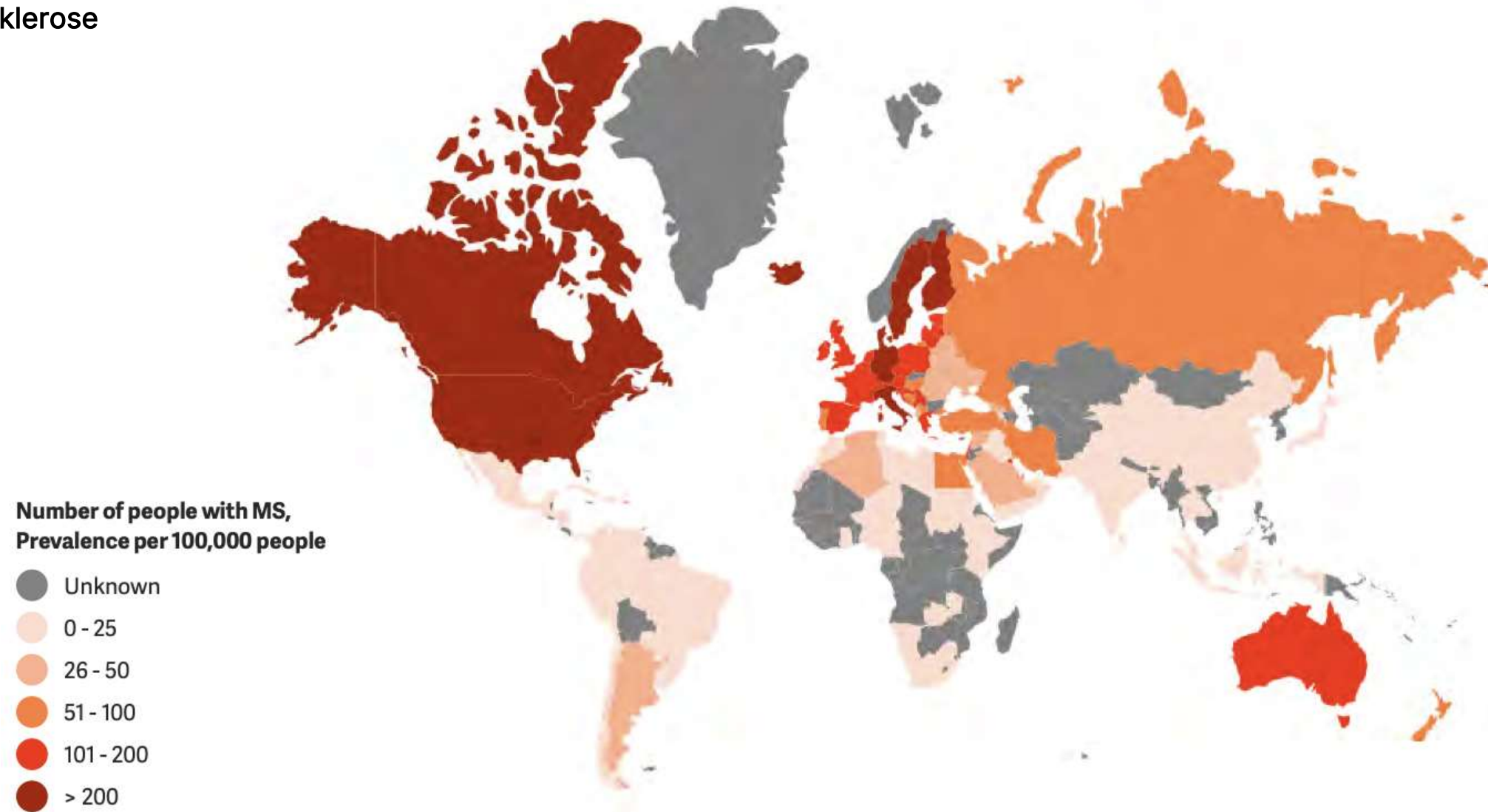
04

Fehlentscheidungen vermeiden

Kontraindizierte MS-Therapeutika bei NMOSD erkennen und die korrekte Diagnosestellung priorisieren

Epidemiologie: MS vs. NMOSD

Multiple Sklerose



Epidemiologie: MS vs. NMOSD

Multiple Sklerose

~200

Fälle pro 100.000

Prävalenz in Deutschland (Khan & Hashim, 2025)

3:1

Frauen/Männer

Moderate Bevorzugung des weiblichen Geschlechts

~30

Jahre Erkrankungsalter

Typisches Ersterkrankungsalter (20–40 Jahre)

NMOSD

~4

Fälle pro 100.000

Prävalenz in den USA (Briggs & Shaia, 2024)

9:1

Frauen/Männer

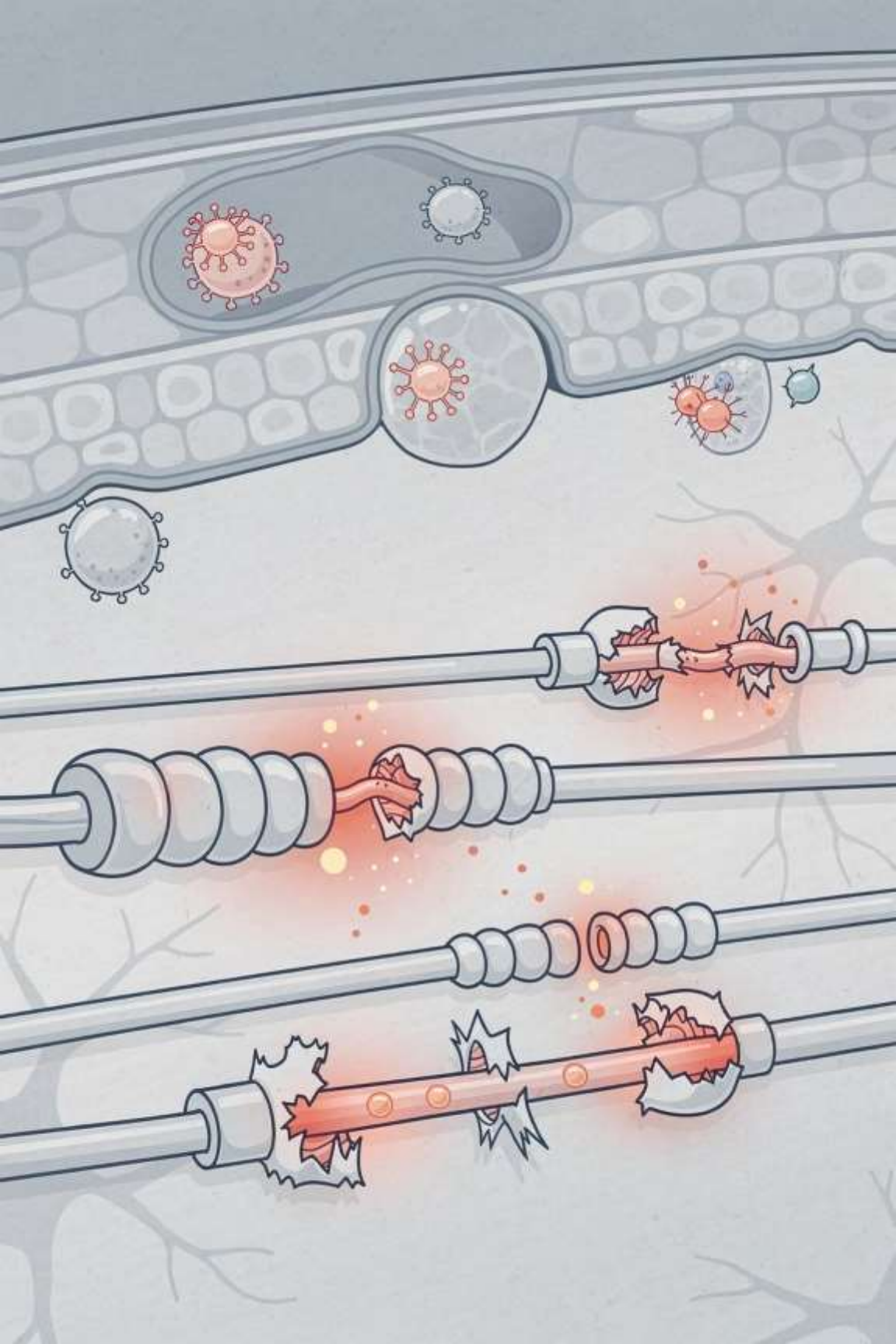
Deutlich stärkere Bevorzugung des weiblichen Geschlechts als bei MS

~40

Jahre Erkrankungsalter

Typisches Ersterkrankungsalter, etwas höher als bei MS

MS ist ca. 50-mal häufiger als NMOSD; beide Erkrankungen betreffen bevorzugt Frauen, NMOSD mit deutlich stärkerem Geschlechtsdimorphismus.



TEIL 2 – PATHOPHYSIOLOGIE MS

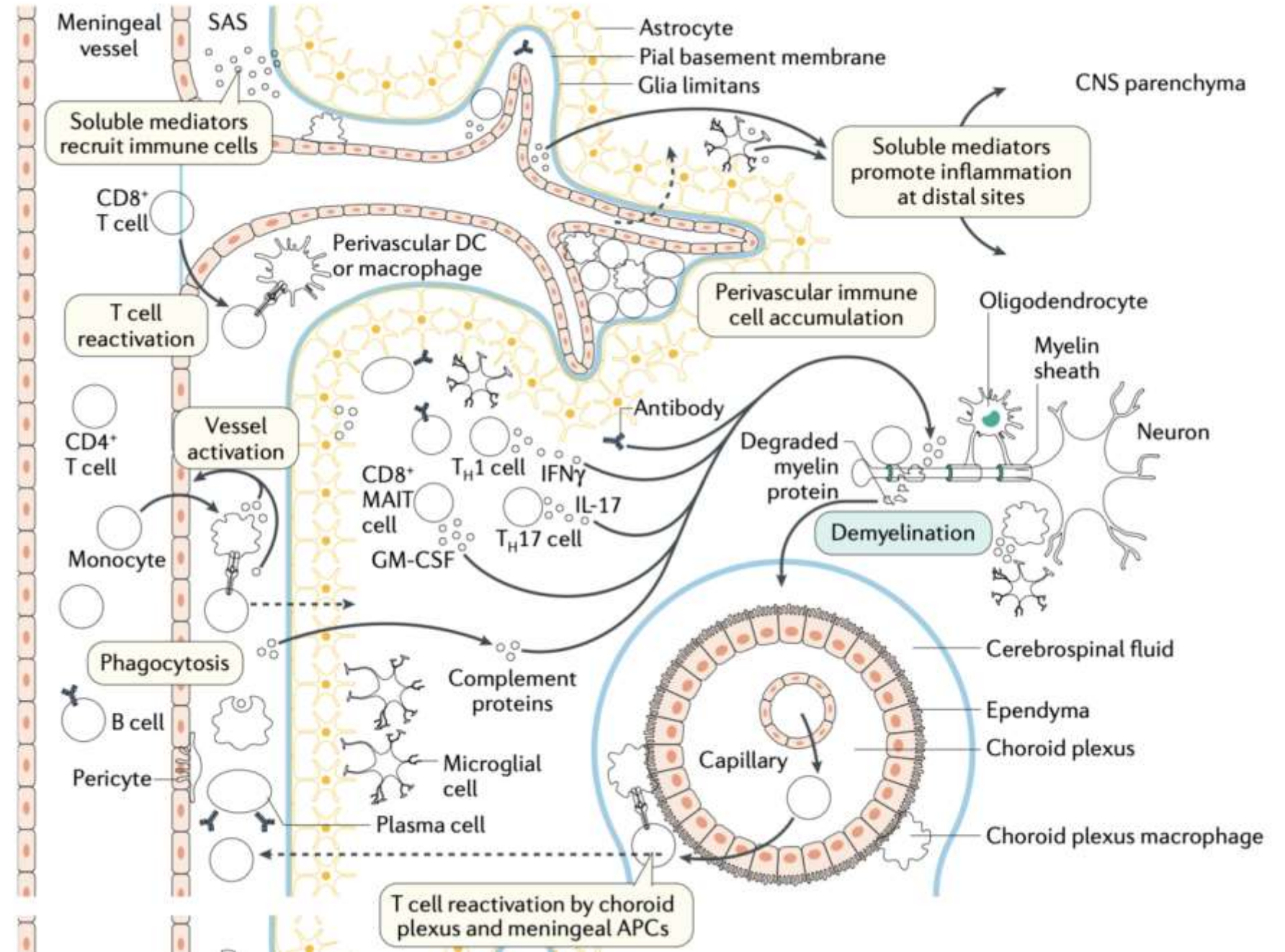
Pathophysiologie der Multiplen Sklerose: Übersicht

MS ist eine chronisch-entzündliche, demyelinisierende und neurodegenerative Erkrankung des ZNS. Autoreaktive CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen sowie B-Zellen durchdringen die Blut-Hirn-Schranke und initiieren eine lokale Entzündungsreaktion. Myelin und Oligodendrozyten werden durch zytotoxische Mechanismen, proinflammatorische Zytokine und antikörpervermittelte Prozesse geschädigt. Die resultierende **axonale Schädigung** ist Grundlage irreversibler Behinderung (Woo et al., Nat Rev Neurosci 2024).



Akute Inflammation

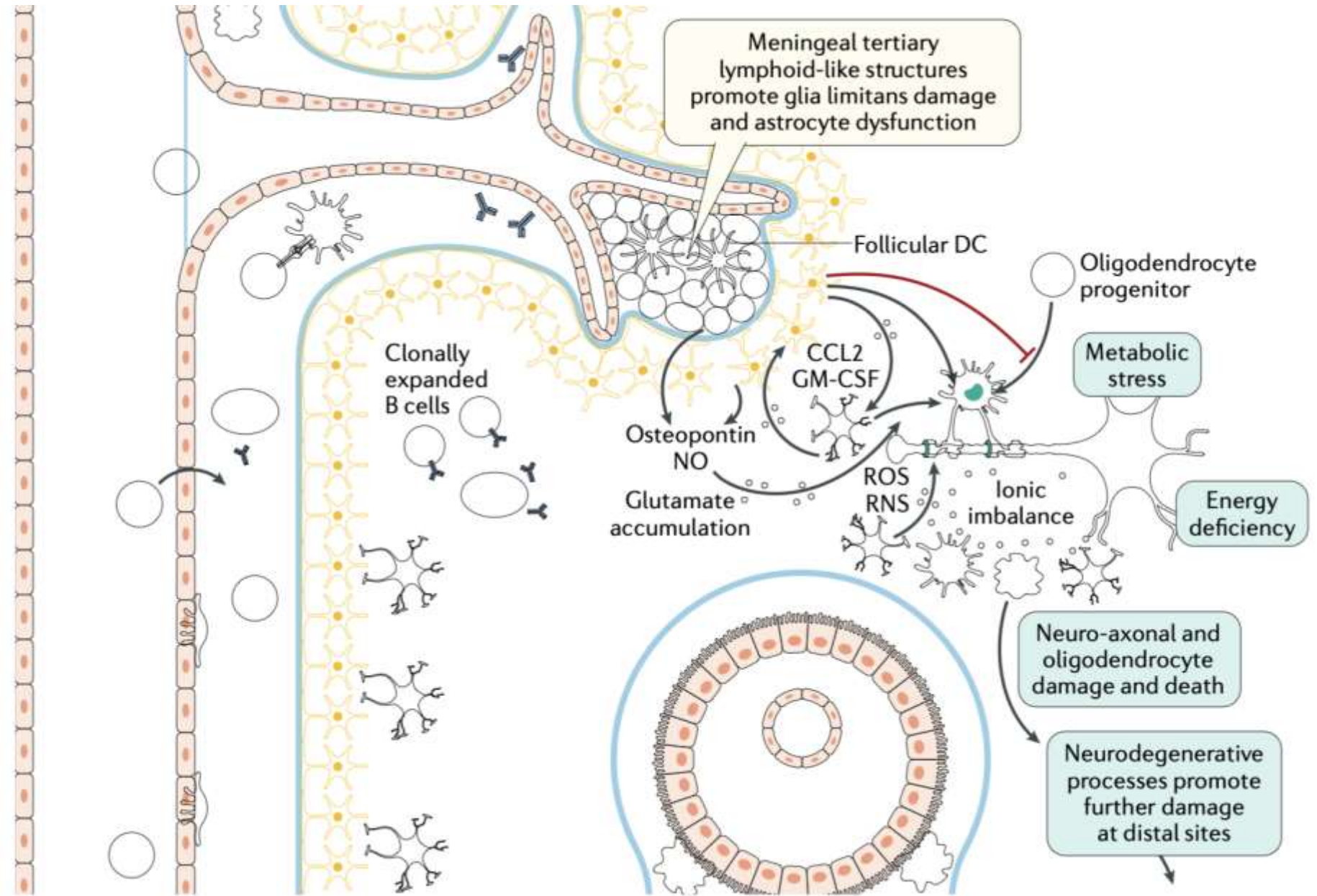
Es dominiert die perivaskuläre Anfiltration von T- und B-Zellen sowie myeloiden Zellen ins ZNS. Dies führt zu akuten Entzündungsherden, Demyelinisierung und axonalen Schäden, die die klinischen Schübe auslösen.





Chronische Inflammation

Anhaltende Neurodegeneration u.a. durch **Kompartimentierung** der Inflammation. Mechanismen umfassen zudem u.a. oxidativen Stress, mitochondriale Dysfunktion, Mikroglia-Aktivierung, axonale Verluste und beeinträchtigte Remyelinisierung, was zu irreversibler Behinderung führt.





Komplementsystem

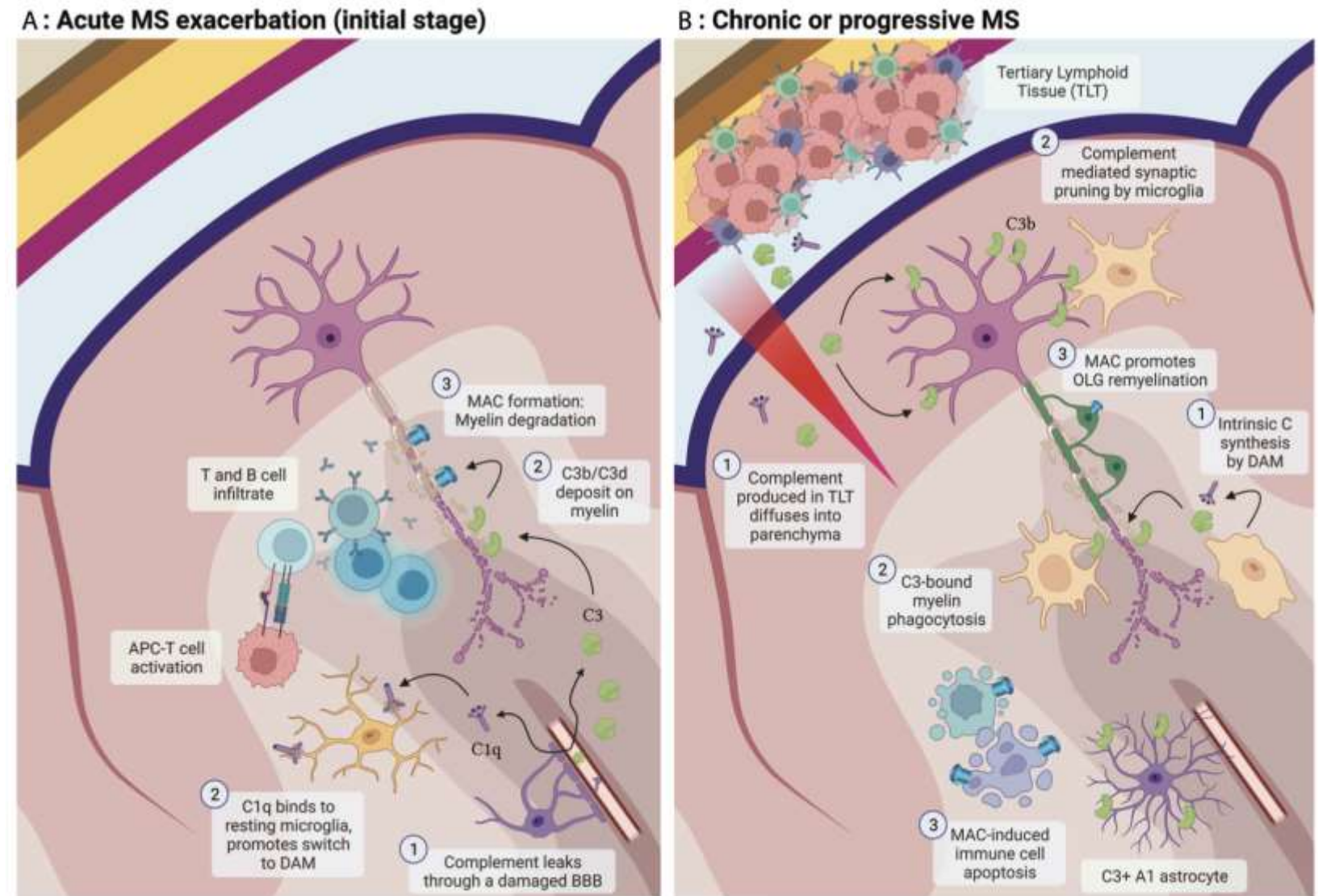
Akute Inflammation:

- C3b/C3d lagern sich an Myelin an
→ Opsonierung
- C1q bindet ruhende Mikroglia
→ Switch to disease-associated microglia (DAM)

Chronische Inflammation:

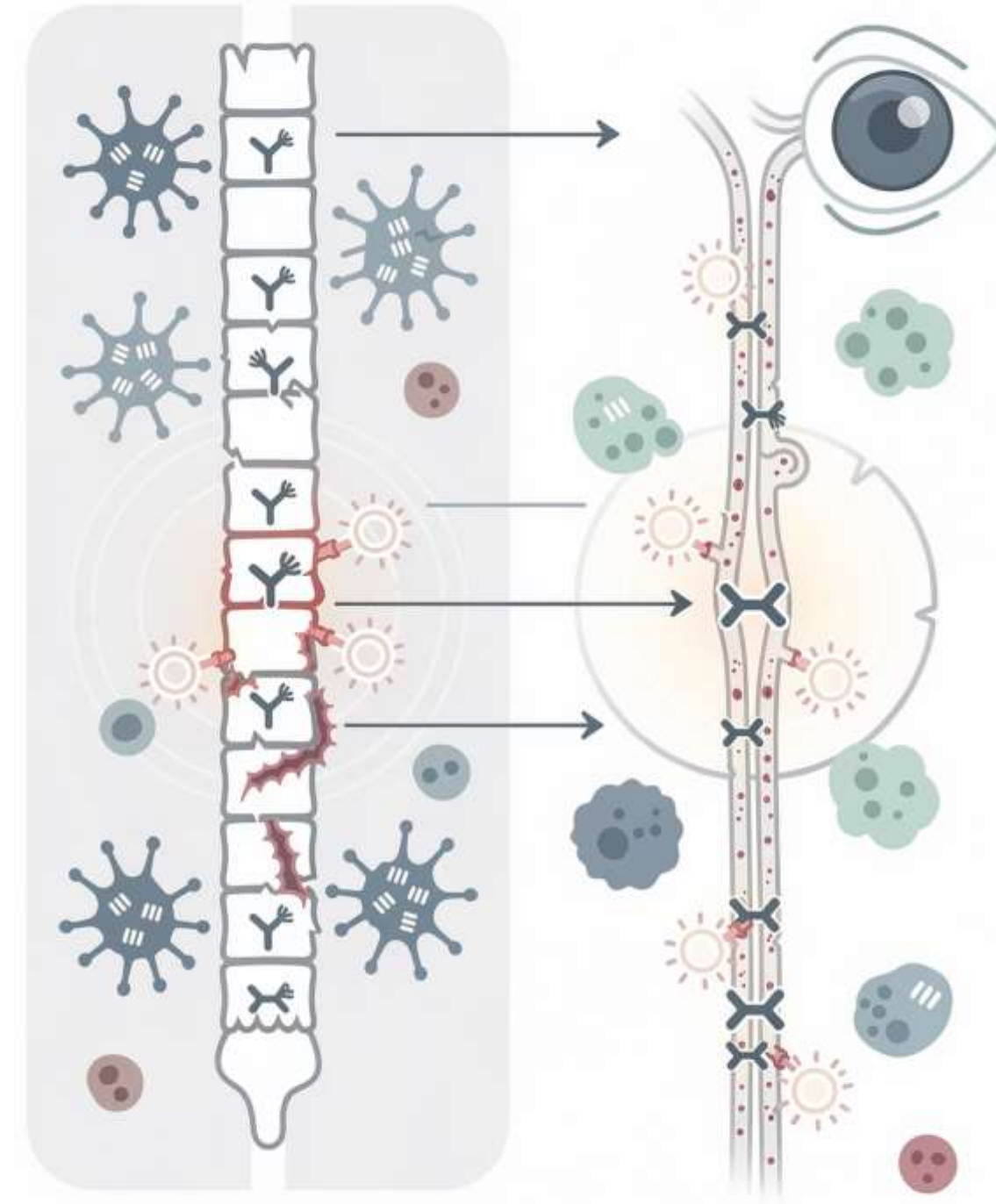
- DAM und tertiäres lymphatisches Gewebe (TLT) sezernieren Komplement
- C3-markierte Myelinprodukte werden von myeloiden Zellen/Mikroglia phagozytiert
- sublytisches C5b-9 erhöht die Überlebensfähigkeit von Oligodendrozyten und hemmt die Apoptose

„double-edge sword“



Pathophysiologie der NMOSD: Übersicht

NMOSD ist eine primär astrozytopathische Erkrankung. Im Zentrum steht der Aquaporin-4-IgG (AQP4-IgG)-Autoantikörper, der gegen den Wasserkanal AQP4 auf Astrozyten-Endfüßen gerichtet ist. AQP4 ist hochexprimiert im Rückenmark, im Nervus opticus und im Hirnstamm. Die Antikörperbindung aktiviert Komplement und führt zu astrozytärer Nekrose, sekundärer Demyelinisierung und schwerem axonalem Schaden (Gupta et al., Sci Adv 2025).



AQP4-IgG: Der zentrale Autoantikörper

Der Aquaporin-4-IgG (AQP4-IgG) Antikörper ist das definierende Merkmal der häufigsten Form von Neuromyelitis optica Spektrum-Erkrankungen (NMOSD). Seine Entdeckung hat unser Verständnis und die Diagnose dieser schweren neurologischen Erkrankung revolutioniert.



Ein spezifischer Autoantikörper

AQP4-IgG ist ein hochspezifischer Autoantikörper, der vom Immunsystem fälschlicherweise gegen eigene Proteine gebildet wird. Meist gehört er dem Subtyp IgG1 an, was seine Fähigkeit zur Komplementaktivierung erklärt.



Targeting von Aquaporin-4

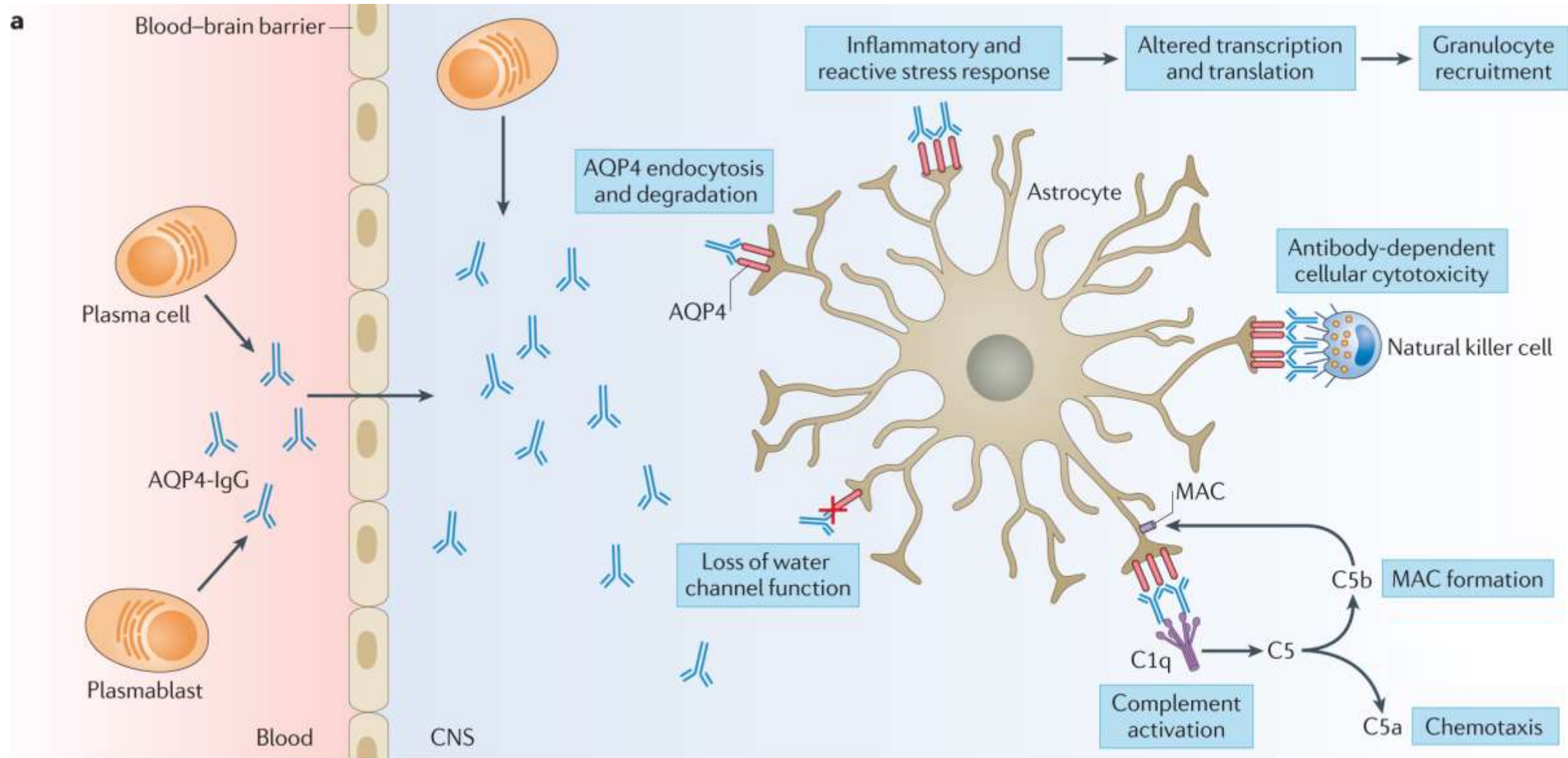
Das primäre Ziel dieses Antikörpers ist Aquaporin-4 (AQP4), ein Wasserkanalprotein. AQP4 ist insbesondere auf den Endfüßen der Astrozyten im ZNS vorhanden, wo es eine entscheidende Rolle in der Homöostase spielt.

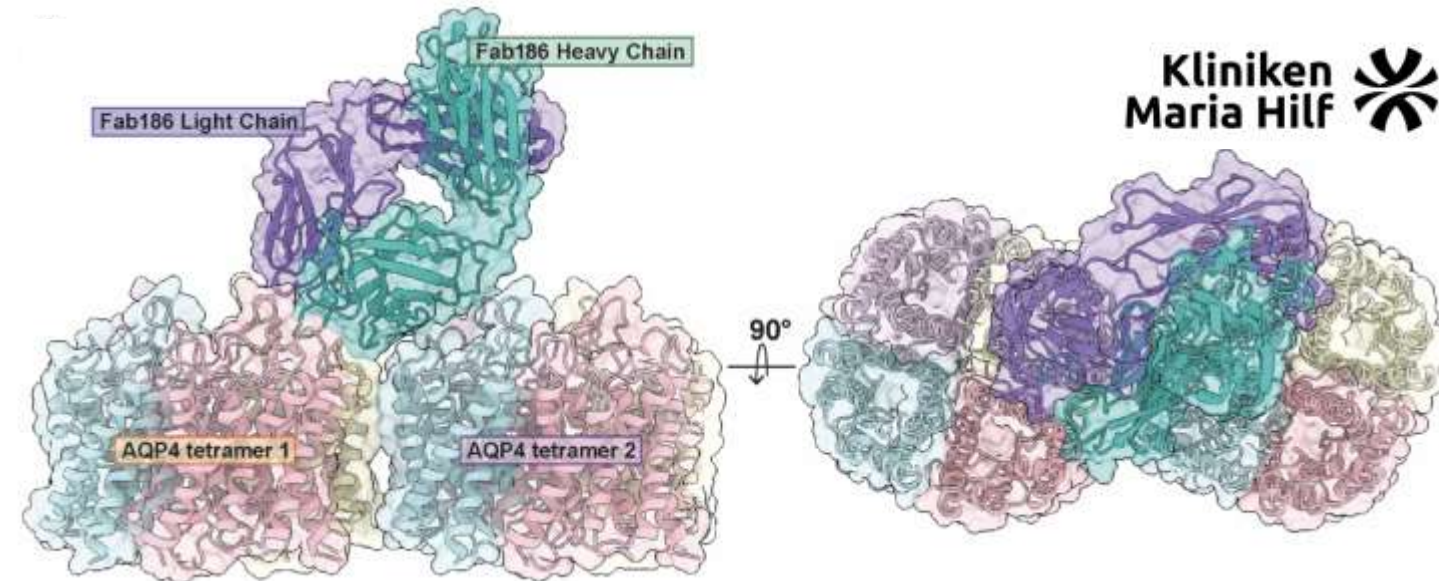
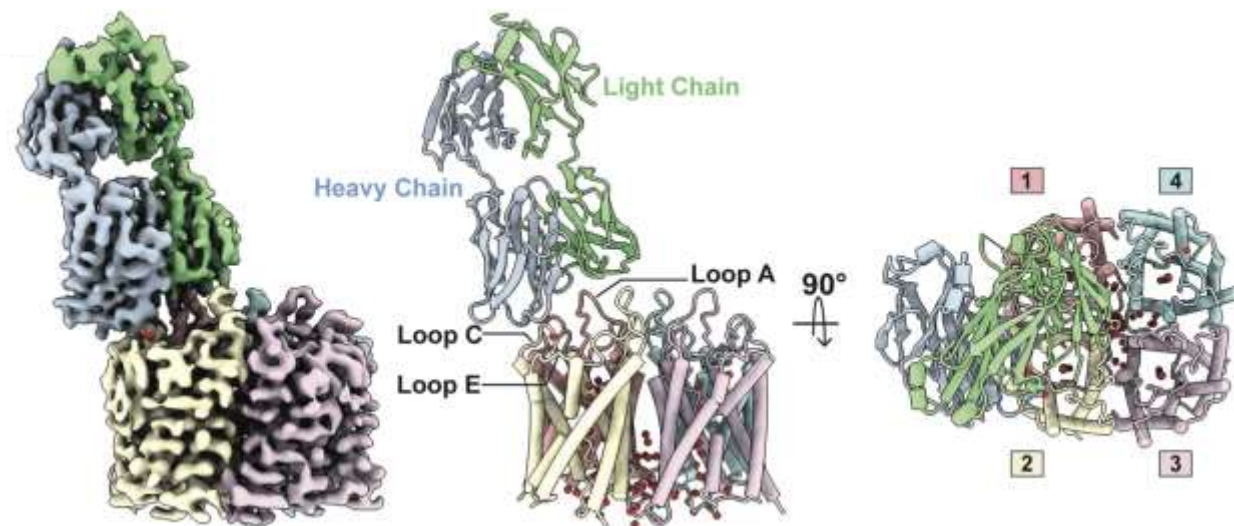


Auslöser der Pathogenese

Die Bindung von AQP4-IgG an seine Zielstruktur initiiert eine entzündliche Kaskade, die zur Zerstörung der Astrozyten (Astrozytolyse) führt. Dieser Mechanismus ist der Dreh- und Angelpunkt der NMOSD-Pathologie und erklärt die klinischen Symptome.

TEIL 2 – PATHOPHYSIOLOGIE NMOSD





TEIL 2 – PATHOPHYSIOLOGIE NMOSD

AQP4-IgG: Molekulare Bindungsmechanismen

Zielstruktur AQP4

- Wasserkanal auf Astrozyten-Endfüßen
- Membranform: Tetramer & OAPs (orthogonale Arrays)
- Extrazelluläre Schleifen A, C, E → Konformationsabhängige Epitope
- OAPs: supramolekulare Cluster → erhöhte Antikörperdichte

Zwei Bindungsmodi (Gupta et al., Sci Adv 2025)

- **Modus 1 – Tetramer-Bindung:** AQP4-IgG bindet einzelnes Tetramer; konformationsabhängige Epitope
- **Modus 2 – OAP-Bridging:** AQP4-IgG überbrückt mehrere Tetramere; „Bridging Epitopes“ → effizientere Komplementaktivierung → stärkere Astrozytenschädigung

📌 Klinische Konsequenz: OAP-abhängige Antikörper → höhere Pathogenität → Zielstruktur für neue Therapieansätze

B-Zell-Subsets im Vergleich: MS vs. NMOSD

Die B-Zellen spielen sowohl bei der Multiplen Sklerose (MS) als auch bei der Neuromyelitis Optica Spektrum Erkrankung (NMOSD) eine zentrale Rolle, jedoch unterscheiden sich die beteiligten Subsets und ihre pathophysiologische Bedeutung erheblich (Tieck et al., Front Cell Neurosci 2024).

Multiple Sklerose: Periphere Gedächtnis-B-Zellen

Bei MS dominieren **periphere Gedächtnis-B-Zellen**. Diese Zellen können die Blut-Hirn-Schranke überwinden und im zentralen Nervensystem (ZNS) als Antigen-präsentierende Zellen fungieren, T-Zellen aktivieren und zu Plasmazellen reifen, die intrathekale Antikörper produzieren.

- Antigenpräsentation und T-Zell-Aktivierung
- Produktion proinflammatorischer Zytokine
- Reifung zu Myelin-reaktiven Plasmazellen

NMOSD: Plasmablasten und Doppelt-negative B-Zellen

Im Gegensatz dazu sind bei NMOSD **Plasmablasten und doppelt-negative B-Zellen (DN B-Zellen)** ($CD27^-IgD^-$) prominent. Diese Subpopulation ist eng mit der Produktion von Aquaporin-4-IgG (AQP4-IgG)-Autoantikörpern assoziiert und trägt maßgeblich zur Krankheitsaktivität bei.

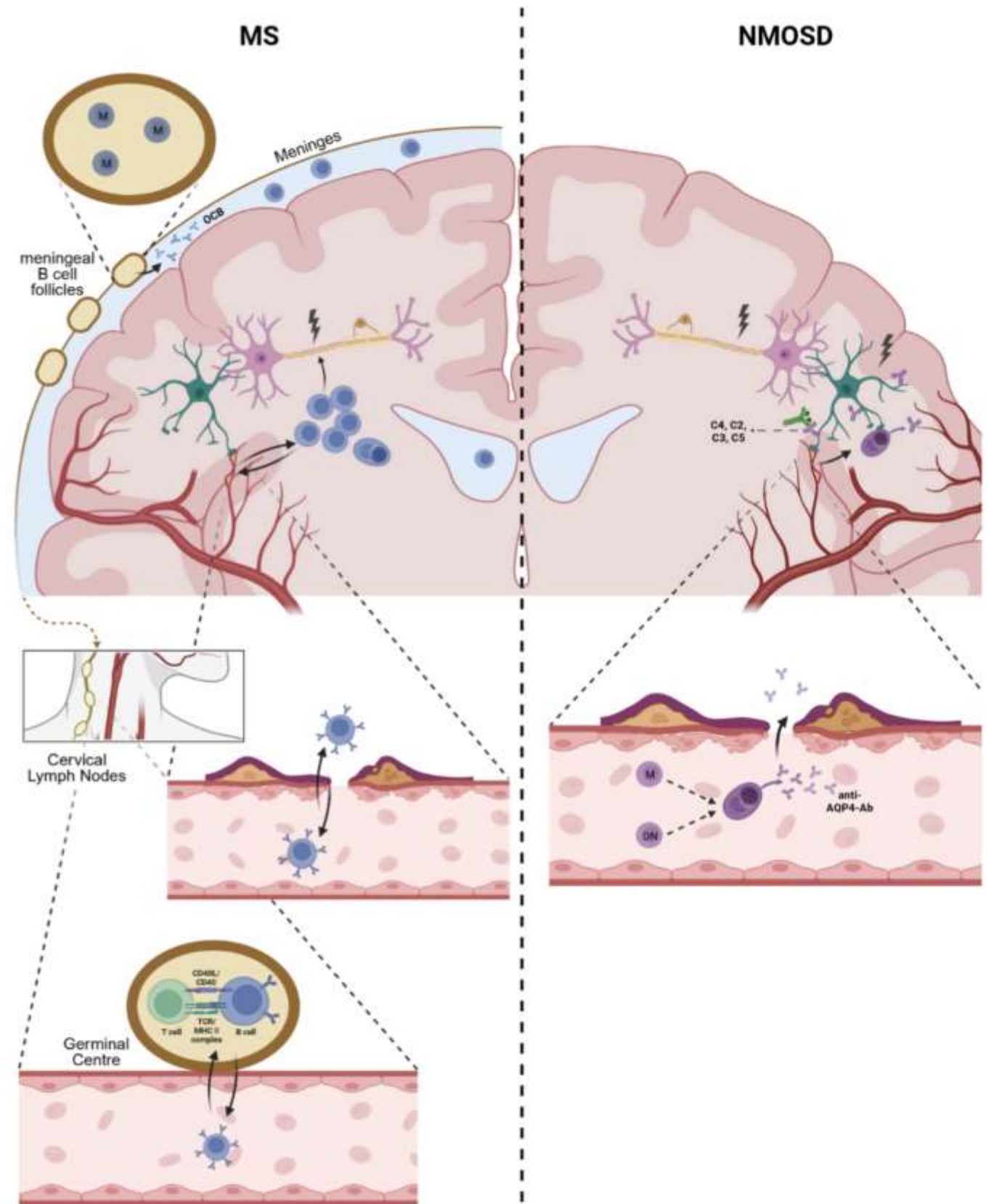
- Primäre Quelle von AQP4-IgG
- Verstärkte Präsenz in aktiven Krankheitsphasen
- Zielstruktur für B-Zell-depletierende Therapien

Multiple Sklerose: Periphere Gedächtnis-B-Zellen

NMOSD: Doppelt-negative B-Zellen

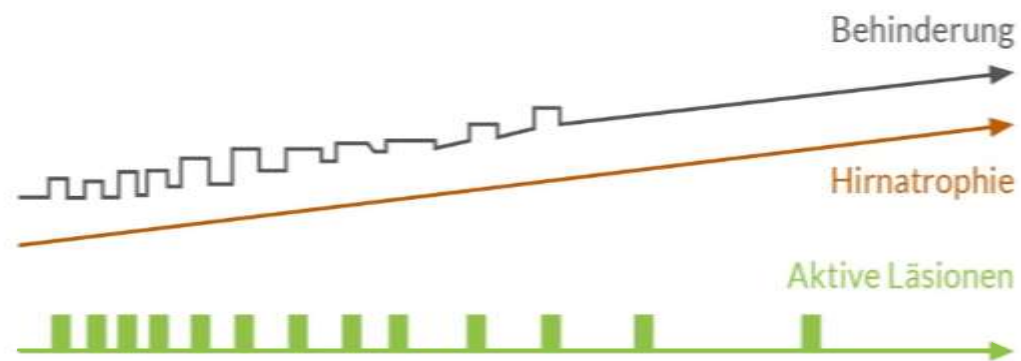
	Transitional B cells/Regulatory B cells	Naïve B cells	Memory B cells	Plasmablasts	DN B cells
IgD	+	+	-	-	-
CD 19	+	+	+	+	+
CD 20	+	+	+	Low	Low
CD 27	-	-	+	+	-
CD 38	+	Low	-	High	Low
CD 5	+	-	-	/	/
CD 9	+	/	/	/	/
CD 24	+	Low	Low	/	/
CXCR5	/	+	+	+	±

IgD, immunoglobulin D; CD, cluster of differentiation; DN, double negative. "/" means unknown data.

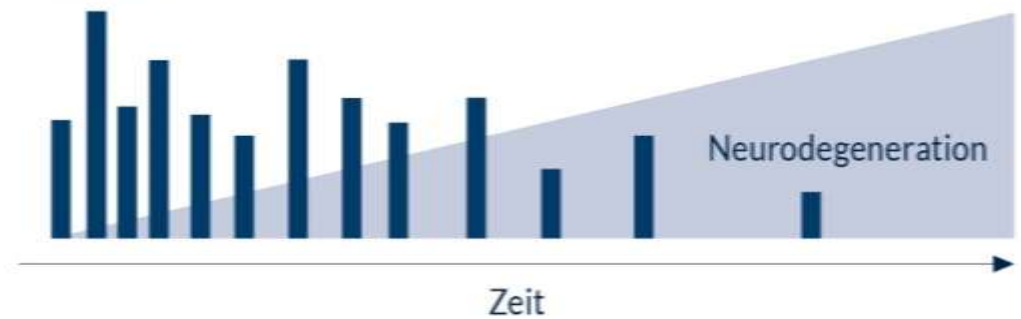


Krankheitsverlauf im Vergleich: MS vs. NMOSD

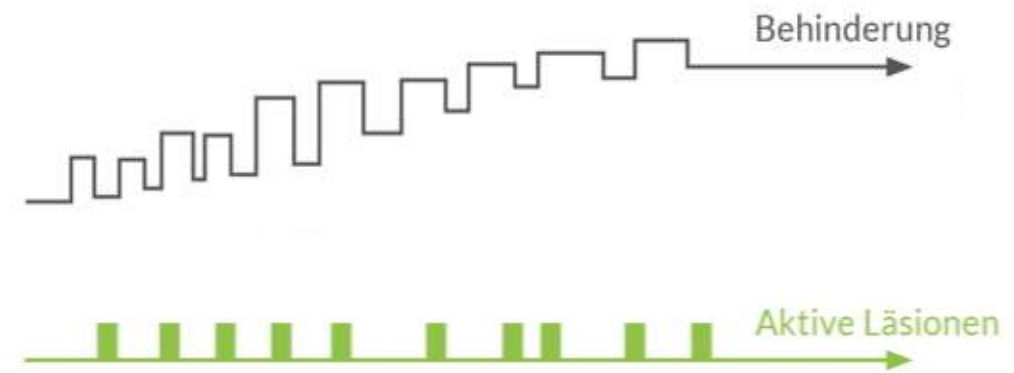
MS



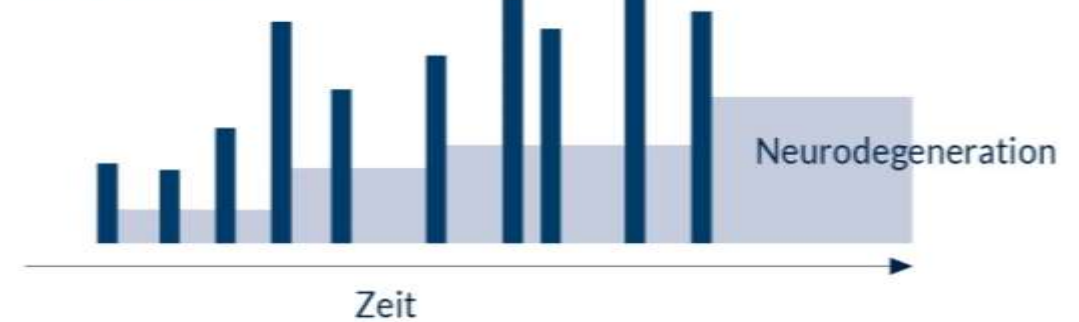
Entzündung
MS Schübe



NMO



Entzündung
NMO Schübe





TEIL 3 –DIAGNOSTIK

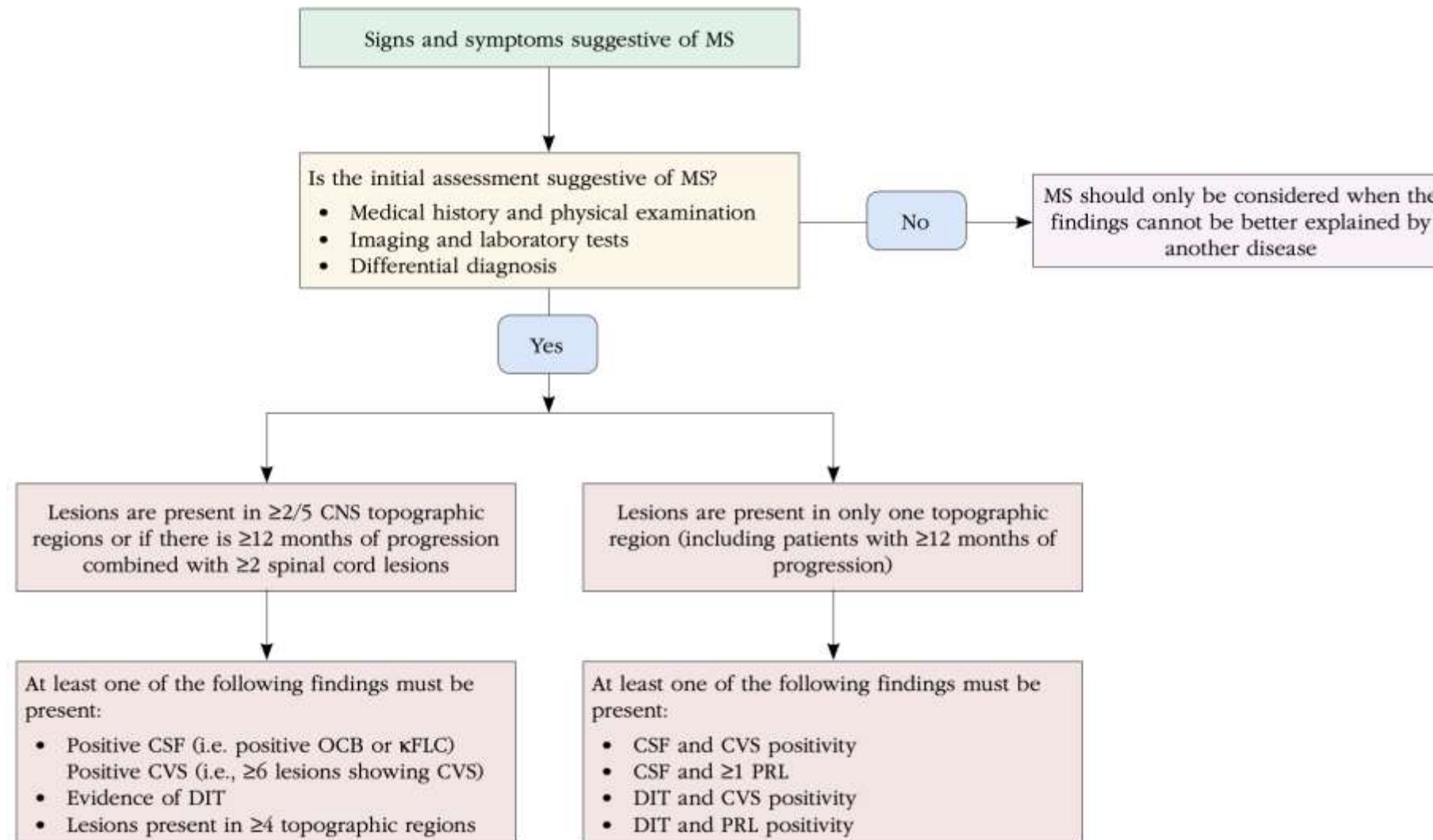
Diagnostik: Antikörper und Kriterien

Die revidierten McDonald-Kriterien 2024 (Montalban et al., Lancet Neurol 2025) ermöglichen eine frühere Diagnosestellung einer Multiplen Sklerose und integrieren neue Biomarker.

Die Diagnose NMOSD basiert auf den internationalen Konsensus-Kriterien 2015. Kernstück ist der Nachweis von **AQP4-IgG** (Sensitivität ~73%, Spezifität >99% bei korrekter Testmethode – Cell-based Assay bevorzugt). Bei AQP4-IgG-seronegativer NMOSD ist die **MOG-IgG**-Testung entscheidend (MOGAD als eigenständige Entität). Rodin & Chitnis (Front Neurol 2024) beschreiben lösliche Biomarker wie GFAP, NfL und Zytokine als ergänzende Marker für Schubaktivität und Therapieansprechen.

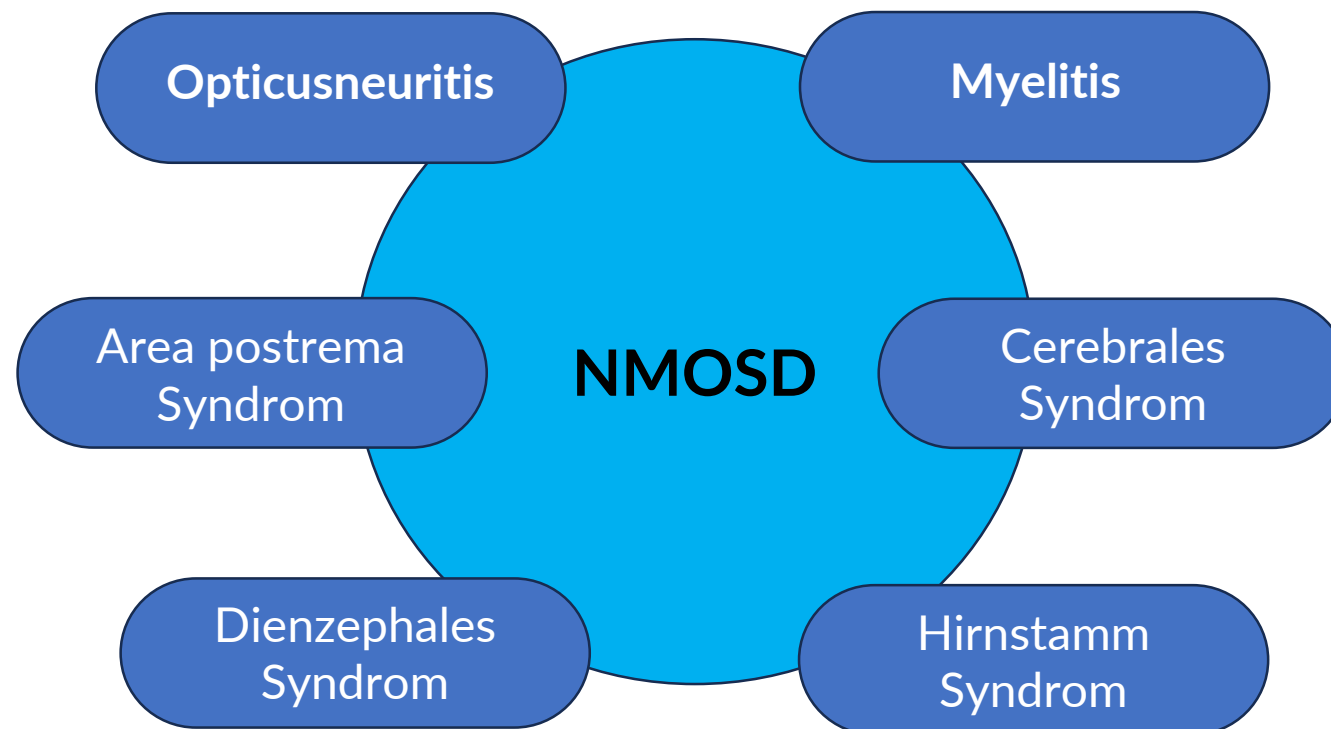
Diagnostik der MS: McDonald-Kriterien 2024

Die revidierten McDonald-Kriterien 2024 (Montalban et al., Lancet Neurol 2025) ermöglichen eine frühere Diagnosestellung und integrieren neue Biomarker.



Diagnostik der NMOSD: IPND-Kriterien 2015

Die IPND-Diagnosekriterien ermöglichen die Diagnose einer NMOSD anhand definierter klinischer Kernsyndrome, MRT-Befunde und des AQP4-IgG-Serostatus und verbessern dadurch die frühere und sensitivere Diagnosestellung gegenüber älteren Kriterien.

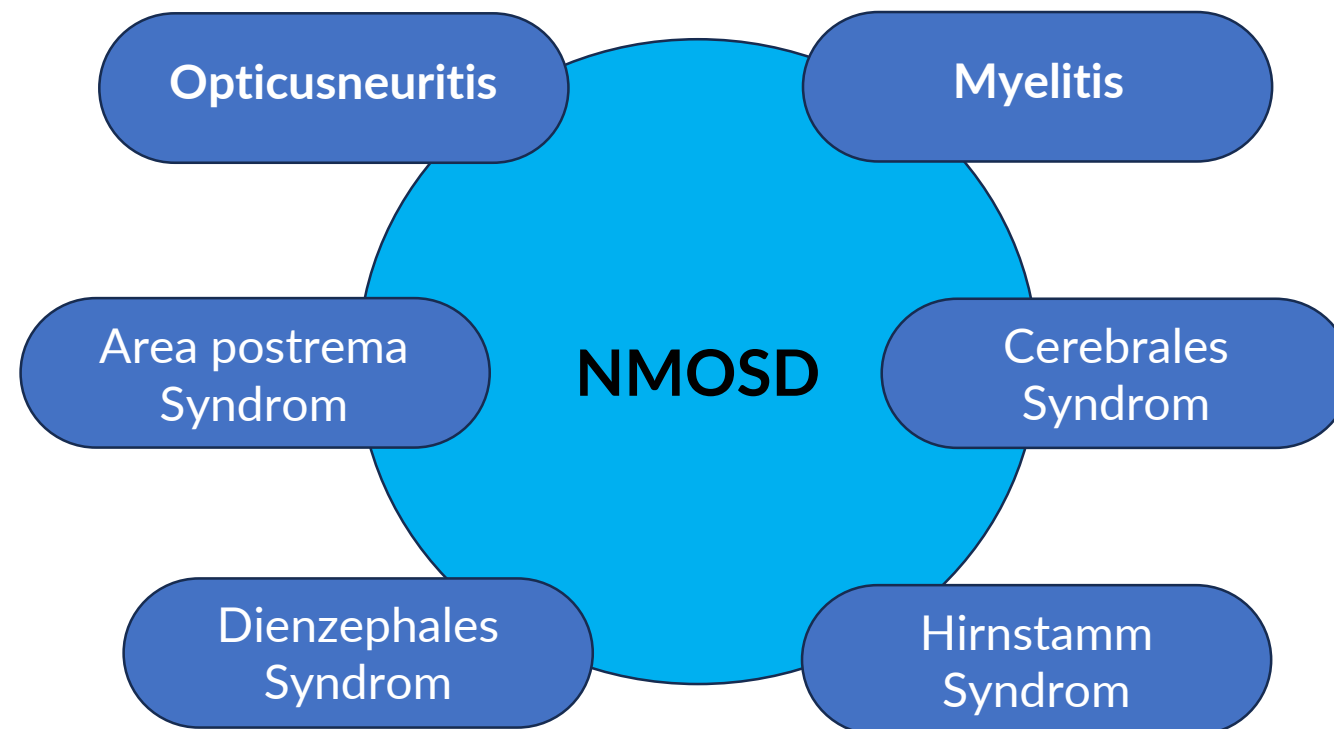


NMOSD mit positivem AQP4-Ak-Status

- ≥ 1 klinisches Kernkriterium
- AQP4-Ak positiv
- Ausschluss von Differentialdiagnosen

Diagnostik der NMOSD: IPND-Kriterien 2015

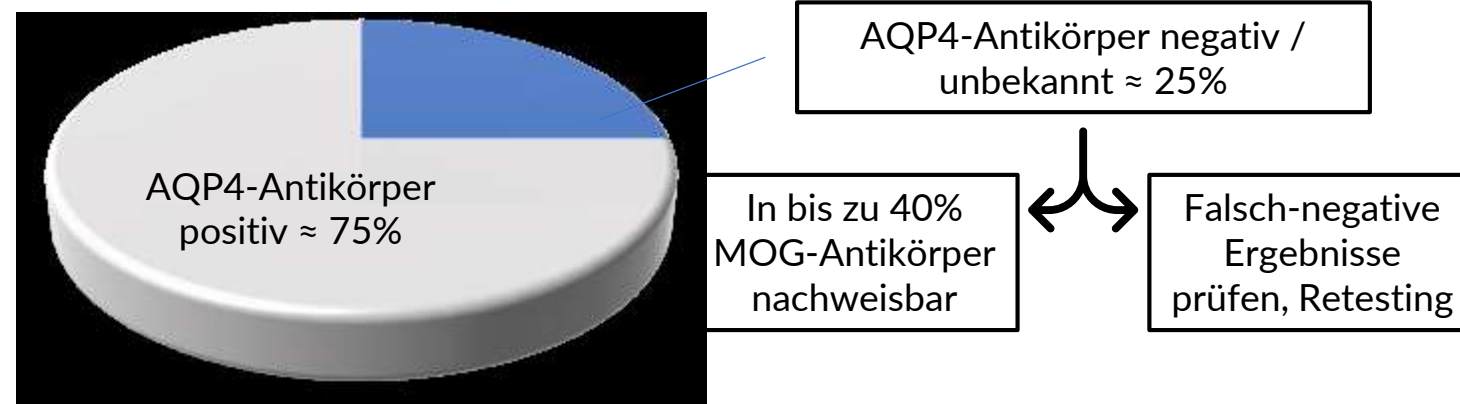
Die IPND-Diagnosekriterien ermöglichen die Diagnose einer NMOSD anhand definierter klinischer Kernsyndrome, MRT-Befunde und des AQP4-IgG-Serostatus und verbessern dadurch die frühere und sensitivere Diagnosestellung gegenüber älteren Kriterien.



NMOSD mit unklarem oder seronegativem AQP4-Ak-Status

- ≥ 2 klinische Kernkriterien
 - ≥ 1 klinisches Kernkriterium entspricht einer Opticusneuritis, einer LETM oder einem Area-postrema-Syndrom
 - Räumliche Dissemination von zwei oder mehr unterschiedlichen Kernkriterien
 - Erfüllung zusätzlicher MRT-Kriterien, soweit zutreffend
- AQP4-Ak unklar oder negativ
- Ausschluss von Differentialdiagnosen

Diagnostik der NMOSD: IPND-Kriterien 2015



	zellbasierte Assays	Indirekte Immunfluoreszenz Assays oder ELISA
Startmaterial	zellbasiert	zellfrei
Detektion	Fluoreszenz oder Durchflusszytometrie	kolorimetrisch
Sensitivität	77% bis > 80%	60 - 65%
Spezifität	> 99%	99%
Falsch positiv	0,1%	0,5% - 1,3%

MRT-Bildgebung: MS vs. NMOSD

Typische MS-Läsionsmuster (MRT)

- Periventrikuläre, ovoide T2-Läsionen (Dawson-Finger)
- Kortikale und juxtakortikale Läsionen
- Infratentorielle Läsionen (Pons, Zerebellum)
- Spinale Läsionen: meist <2 Segmente, exzentrisch
- KM-Anreicherung bei aktiven Läsionen

Typische NMOSD-Läsionsmuster (MRT)

- Kein periventrikuläres Dawson-Finger-Muster
- Periaqueduktale Läsionen, Area postrema, Thalamus
- Optikusläsionen: lang, oft bilateral, posteriores Chiasma
- LETM: longitudinal extensiv ≥3 Segmente, zentral, Rückenmark
- Gehirn-MRT initial oft unauffällig

MS-Schubtherapie: Hochdosierte Kortikosteroide

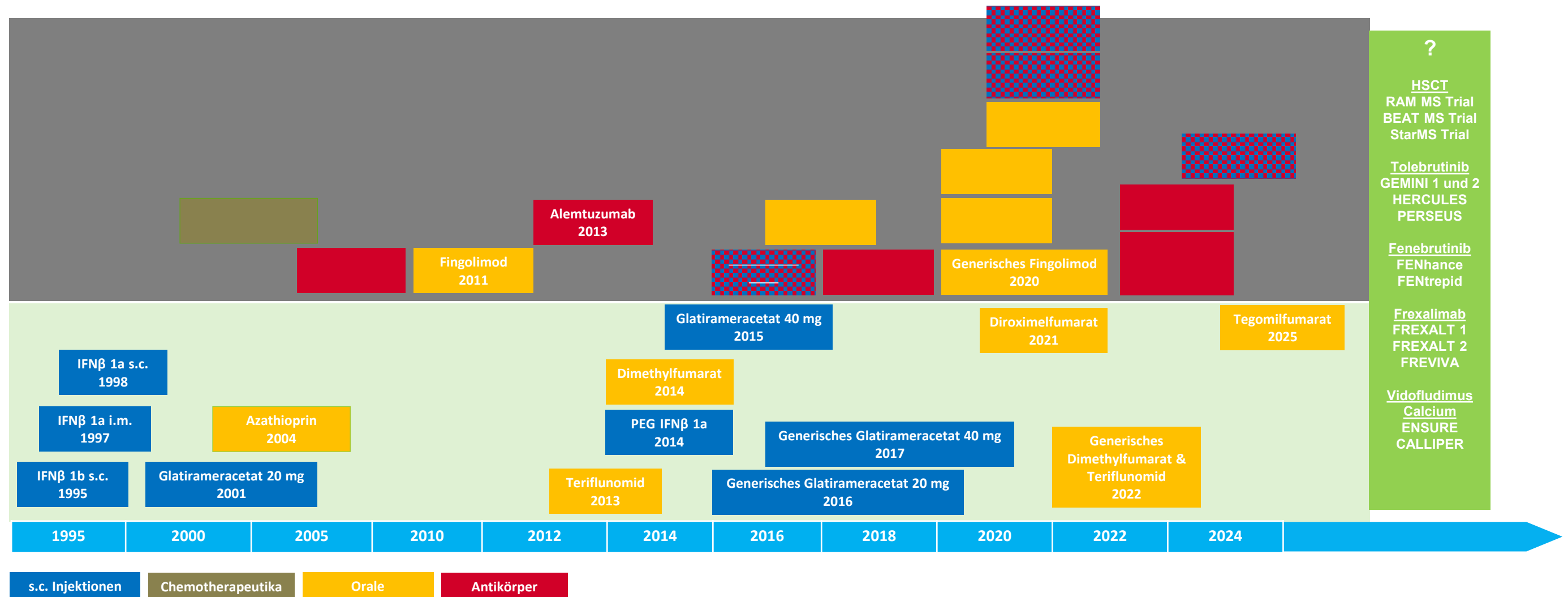
Standardprotokoll

Methylprednisolon i.v. 1.000 mg/d über 3–5 Tage ist Goldstandard der MS-Schubtherapie. Beschleunigt die klinische Erholung, beeinflusst aber nicht den Langzeitverlauf. Bei unzureichendem Ansprechen: Eskalierende Steroidgabe (2.000 mg/d) oder Plasmapherese (5–7 Zyklen), insbesondere bei schwerem Schub mit inkompletter Erholung.

Praktische Hinweise

- Ausschluss von Infektionen vor Steroidgabe
- Blutzuckerkontrolle (Steroid-Diabetes)
- Magenschutz (PPI) und Thromboseprophylaxe
- Ophthalmologische Kontrolle bei wiederholter Steroidexposition (Katarakt, Glaukom)
- Plasmapherese bei steroidresistenten schweren Schüben frühzeitig erwägen

Verlaufsmodifizierende Therapie der MS: Überblick



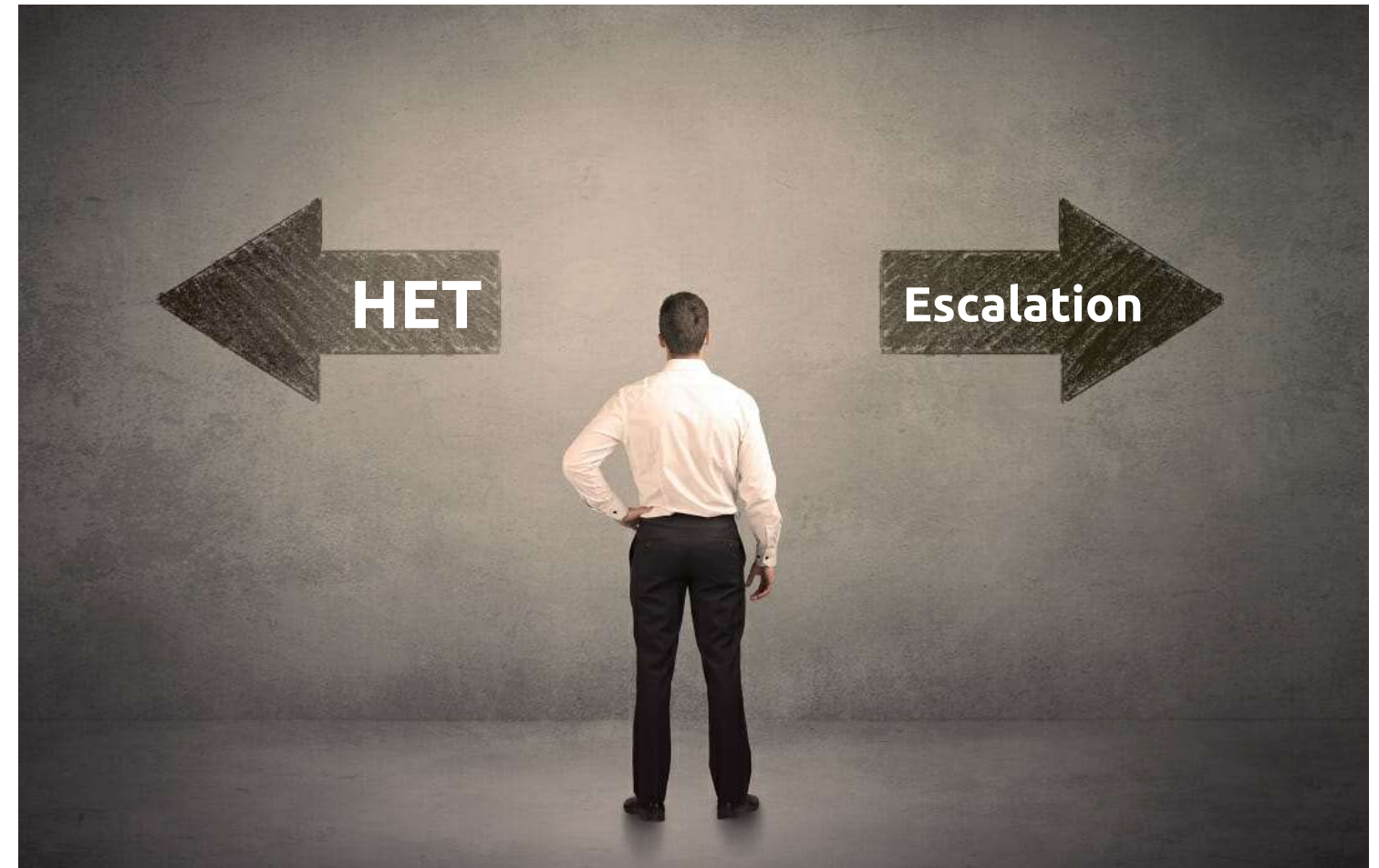
Based on the authorisation date and information of the European Medicines Agency (EMA) webpage portal: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/search_api_aggregation_ema_therapeutic_area_name/Multiple%20Sclerosis/ema_group_types/ema_medicine?sort=field_ema_med_market_auth_date&order=desc, accessed 08/01/2023; adapted and modified from P. Albrecht

Die Therapieentscheidung richtet sich nach Krankheitsaktivität, Verlaufsform, Komorbiditäten und Patientenpräferenz. Neuere Leitlinien favorisieren einen **frühen Einsatz hocheffektiver Therapien (HET)** in bestimmten Subgruppen (Sabatino et al., Ann Neurol 2025).

TEIL 4 – THERAPIE MS



1. Wilson SL et al. *Int J MS Care* 2015;17:74–82; 2. Kruk EM et al. *Clin Ther* 2006;28:1989–95;
3. Shingler SL et al. *J Med Econ* 2013;16:1036–42; 4. Riñón A et al. *Patient Prefer Adherence* 2011;5:629–43



Modifiziert; <https://corporatefinanceinstitute.com/resources/esg/ethical-dilemma/>

Plattformtherapien der MS

Interferon-beta (IFN- β)

IFN- β -1a (i.m./s.c.) und IFN- β -1b (s.c.):
Reduktion der Schubrate um ~30%.
Immunmodulatorischer
Wirkmechanismus (Hemmung T-Zell-
Aktivierung, BHS-Stabilisierung). Gut
verträglich, für Kinderwunsch geeignet.
**Bei NMOSD: kontraindiziert bzw.
potenziell schädlich.**

Glatirameracetat

Synthetisches Polypeptid, Myelin-
ähnlich. Ähnliche Wirksamkeit wie IFN-
 β (~30% Schubreduktion). S.c.-
Applikation. Gut verträglich in der
Schwangerschaft. Kein
nachgewiesener Nutzen bei NMOSD.

Teriflunomid & Dimethylfumarat

Orale Basistherapien mit moderater
Wirksamkeit (~30–50%). DMF aktiviert
Nrf2-Signalweg (antioxidativ,
antiinflammatorisch). Teriflunomid
hemmt die Pyrimidin-Synthese. Beide
erfordern Ausschluss relevanter
Korbiditäten.

Hocheffektive Therapien der MS

Anti-CD20-Antikörper

Ocrelizumab (RRMS + PPMS), Ofatumumab (s.c.), Ublituximab: B-Zell-Depletion durch CD20-Targeting. Schubreduktion ~50–70%. Ocrelizumab: einzige zugelassene Therapie für PPMS.

Natalizumab

Anti-VLA-4/ α 4-Integrin-Antikörper: Blockade der lymphozytären HBS-Transmigration. Schubreduktion ~68%. Risiko: PML bei JC-Virus-Seropositivität. **Bei NMOSD: kontraindiziert** (Cui et al., PNAS 2026: verschlechtert Astrozytopathie).

Alemtuzumab & Cladribin

Alemtuzumab: anti-CD52, Immunrekonstitutionstherapie mit hoher Wirksamkeit (~70%), aber bedeutenden Autoimmun-Nebenwirkungen. Cladribin: selektive Lymphozytendepletion oral, Kurzschemata über 2 Jahre.

S1P-Rezeptor-Modulatoren

Fingolimod, Ozanimod, Siponimod (SPMS): Retention von Lymphozyten in Lymphknoten. Fingolimod: **bei NMOSD möglicherweise nachteilig**. Siponimod: einzige zugelassene Therapie für aktive SPMS.



TEIL 4 – THERAPIE MS

Progressive MS: Therapieherausforderungen

Die Behandlung progredienter MS-Verlaufsformen bleibt eine zentrale Herausforderung. Chataway et al. (Lancet Neurol 2024) fassen den Fortschritt klinischer Studien zusammen: Ocrelizumab und Ofatumumab zeigen moderate Effekte bei PPMS. Siponimod ist bei aktiver SPMS wirksam. **Neue Ansätze** umfassen Remyelinisierungsstrategien (anti-LINGO-1), neuroprotektive Substanzen (z.B. Ibudilast, Simvastatin), sowie BTK-Inhibitoren (z.B. Tolebrutinib, Fenebrutinib) in Phase-III-Studien.



TEIL 4 – THERAPIE MS

MS – Substanzen in klinischer Erprobung (keine Zulassung)

BTK-Inhibitoren

BTK (Bruton-Tyrosinkinase)-Inhibitoren (z.B. Tolebrutinib, Fenebrutinib, Remibrutinib) hemmen B-Zell- und Mikroglia-Aktivierung. Sie sind oral verfügbar und überwinden die Blut-Hirn-Schranke. Laufende Phase-III-Studien bei RRMS und PPMS/SPMS zielen auf die Reduktion von Schüben und Progression ab (Bar-Or et al., Mult Scler 2024).

Frexalimab

Ein CD40L-Antikörper, der die T-Zell-B-Zell-Interaktion blockiert und somit die Aktivierung beider Immunzelltypen moduliert. Phase-II-Studien zeigten eine Reduktion der Gadolinium-anreichernden Läsionen bei RRMS. Gute Verträglichkeit, weitere Studien sind im Gange.

Vidofludimus Calcium

Ein oral verabreichter DHODH-Inhibitor (ähnlich Teriflunomid) mit immunmodulatorischen und neuroprotektiven Eigenschaften. Zielt auf autoreaktive T-Zellen und könnte Entzündungen sowie Neurodegeneration beeinflussen. Ergebnisse aus Phase-IIb-Studien sind vielversprechend, Phase III wird erwartet.

HSCT (AHSCT)

Die autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation (AHSCT) zielt auf eine "Reset"-Funktion des Immunsystems ab. Besonders effektiv bei aggressiver, hochaktiver MS. Hohe Wirksamkeit, aber auch signifikante Risiken, weshalb sie nur in ausgewählten Fällen und spezialisierten Zentren eingesetzt wird (Burt et al., JAMA 2019).

NMOSD: Akuttherapie des Schubes

Erste Wahl: Hochdosierte Steroide

Wie bei MS gilt Methylprednisolon i.v. 1.000 mg/d über 5 Tage als Erstlinientherapie bei NMOSD-Schub. NMOSD-Schübe sind häufig schwerer und hinterlassen trotz adäquater Akuttherapie relevante Residuen. Frühzeitige Therapie ist entscheidend für das funktionelle Outcome.

Eskalation: Plasmapherese / Immunadsorption

Bei fehlendem Steroidansprechen oder schwerem Schub (schwere Myelitis, beidseitige Optikusneuritis) sollte **frühzeitig – bereits nach 3–5 Tagen –** eine Plasmapherese (5–7 Zyklen jeden zweiten Tag) eingeleitet werden. Studien zeigen bei NMOSD eine höhere Abhängigkeit von der Plasmapherese als bei MS. Immunadsorption als Alternative. Leitlinienempfehlung: Kümpfel et al. (J Neurol 2024).

NMOSD: Langzeittherapie – Klassische Immunsuppressiva

Vor Zulassung spezifischer Biologika bildeten klassische Immunsuppressiva die Grundlage der NMOSD-Rezidivprophylaxe. Sie werden bei bestimmten Konstellationen (Schwangerschaft, Kostenaspekte, Verfügbarkeit) weiterhin eingesetzt (Kümpfel et al., J Neurol 2024; Niino et al., Mult Scler Relat Disord 2024).

1

Azathioprin

1,5–3 mg/kg/d oral. Wirklatenz 3–6 Monate, Überbrückung mit Steroiden erforderlich. TPMT-Genotypisierung vor Therapie. Mäßige Evidenz, aber langjährige Erfahrung.

2

Mycophenolat-Mofetil

1.000–3.000 mg/d oral. Hemmt Inosinmonophosphat-Dehydrogenase → B- und T-Zell-Proliferationshemmung. Teratogen, Kontraindikation in Schwangerschaft.

3

Rituximab (off-label)

Anti-CD20-Antikörper, B-Zell-Depletion. Breit eingesetzt, gute Real-World-Daten. 375 mg/m² 4x wöchentlich oder 1.000 mg alle 6 Monate. Off-label, aber in Leitlinien empfohlen.

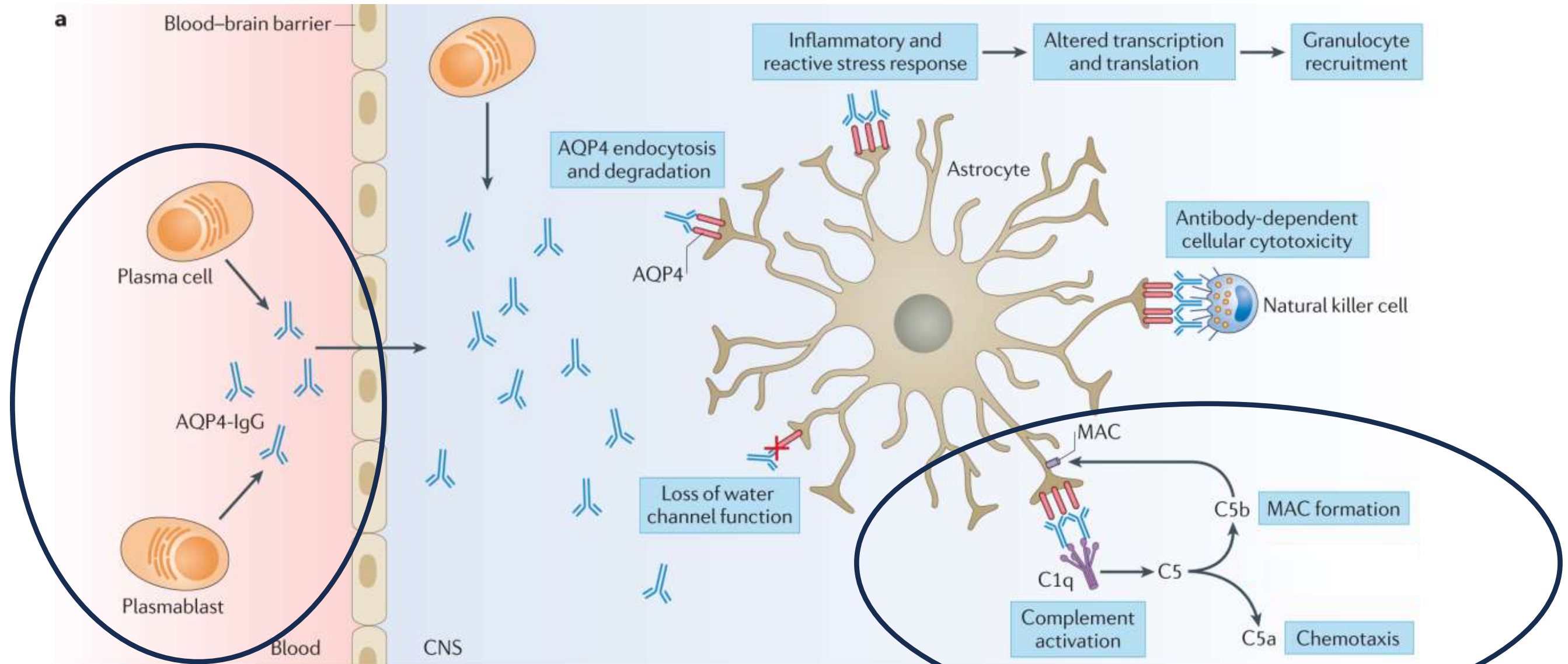


TEIL 5 – THERAPIE NMOSD

NMOSD: Zugelassene Biologika – Ein neues Zeitalter

Seit 2019/2020 sind in den USA und Europa mehrere spezifisch für AQP4-IgG-positive NMOSD zugelassene Biologika verfügbar. Wang & Xu (Mult Scler Relat Disord 2025) fassen den aktuellen Stand zusammen. Diese Substanzen haben die Behandlungslandschaft fundamental verändert und ermöglichen eine nahezu vollständige Schubfreiheit bei einem erheblichen Anteil der Patienten.

Zugelassene NMOSD-Biologika: Wirkmechanismen



Zugelassene NMOSD-Biologika: Wirkmechanismen



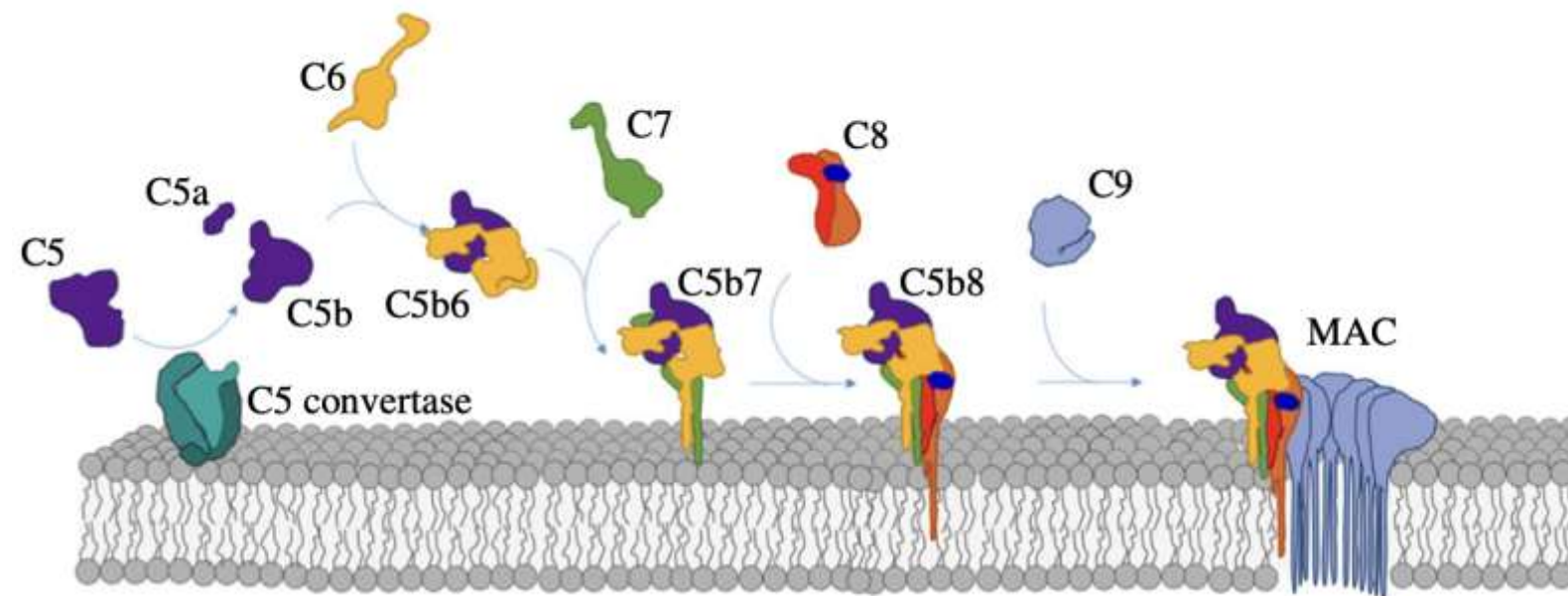
Eculizumab

Anti-C5-Komplement-Inhibitor. Blockiert terminale Komplementkaskade. Zugelassen 2019 (FDA) für AQP4-IgG+ NMOSD. 94% rel. Schubratenreduktion in PREVENT-Studie. I.v., alle 2 Wochen. **Cave:** Meningokokken-Prophylaxe obligat.



Ravulizumab

Langwirksamer Anti-C5-Komplement-Inhibitor. FDA-Zulassung März 2024 für AQP4-IgG+ NMOSD. CHAMPION-NMOSD Phase-III-Studie: 98,6% Risikoreduktion für Schübe, 0 Schübe bei behandelten Patienten. I.v. alle 8 Wochen. **Cave:** Meningokokken-Prophylaxe obligat.



Zugelassene NMOSD-Biologika: Wirkmechanismen



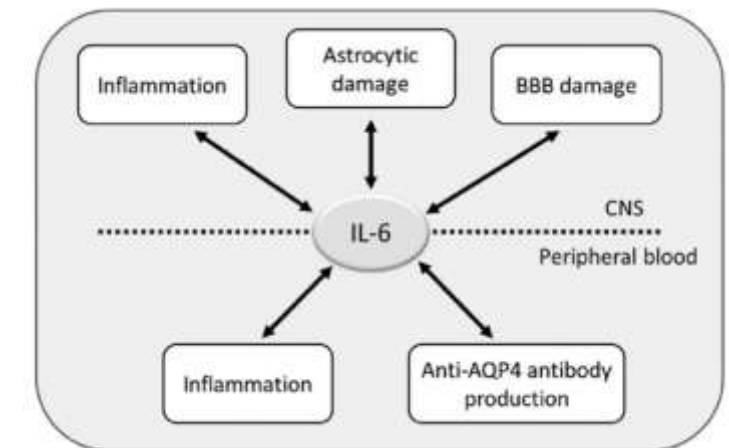
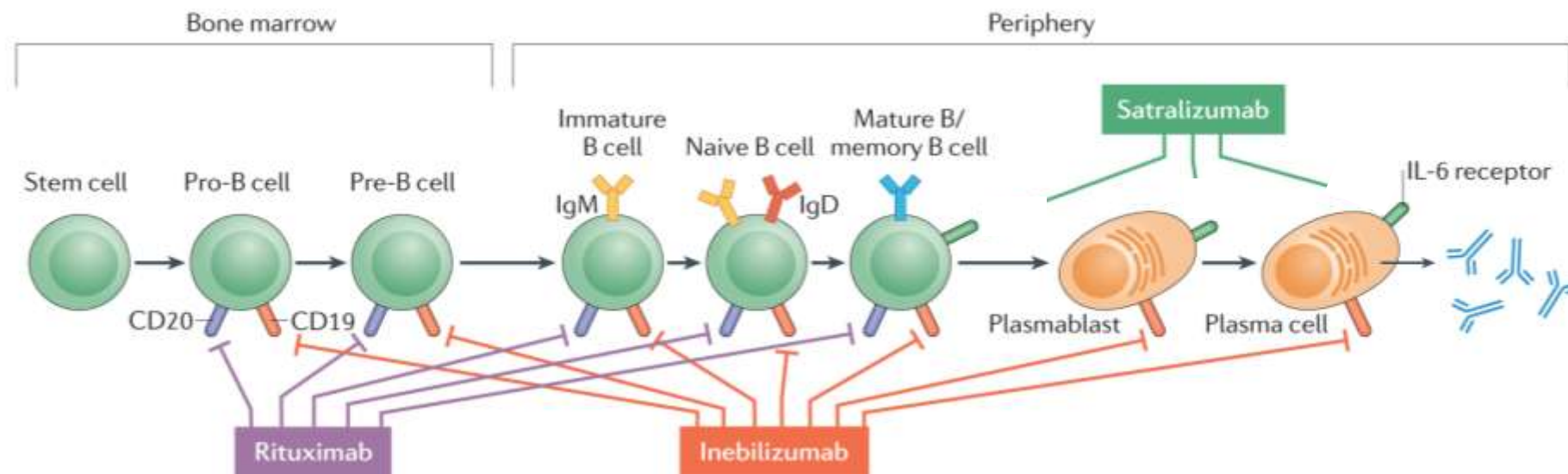
Inebilizumab

Anti-CD19-Antikörper: depletiert B-Zellen, Plasmazellen und Plasmablasten umfassender als anti-CD20. I.v., alle 6 Monate nach Initialdosis. N-MOmentum-Studie: 73% Risikoreduktion für Schübe.



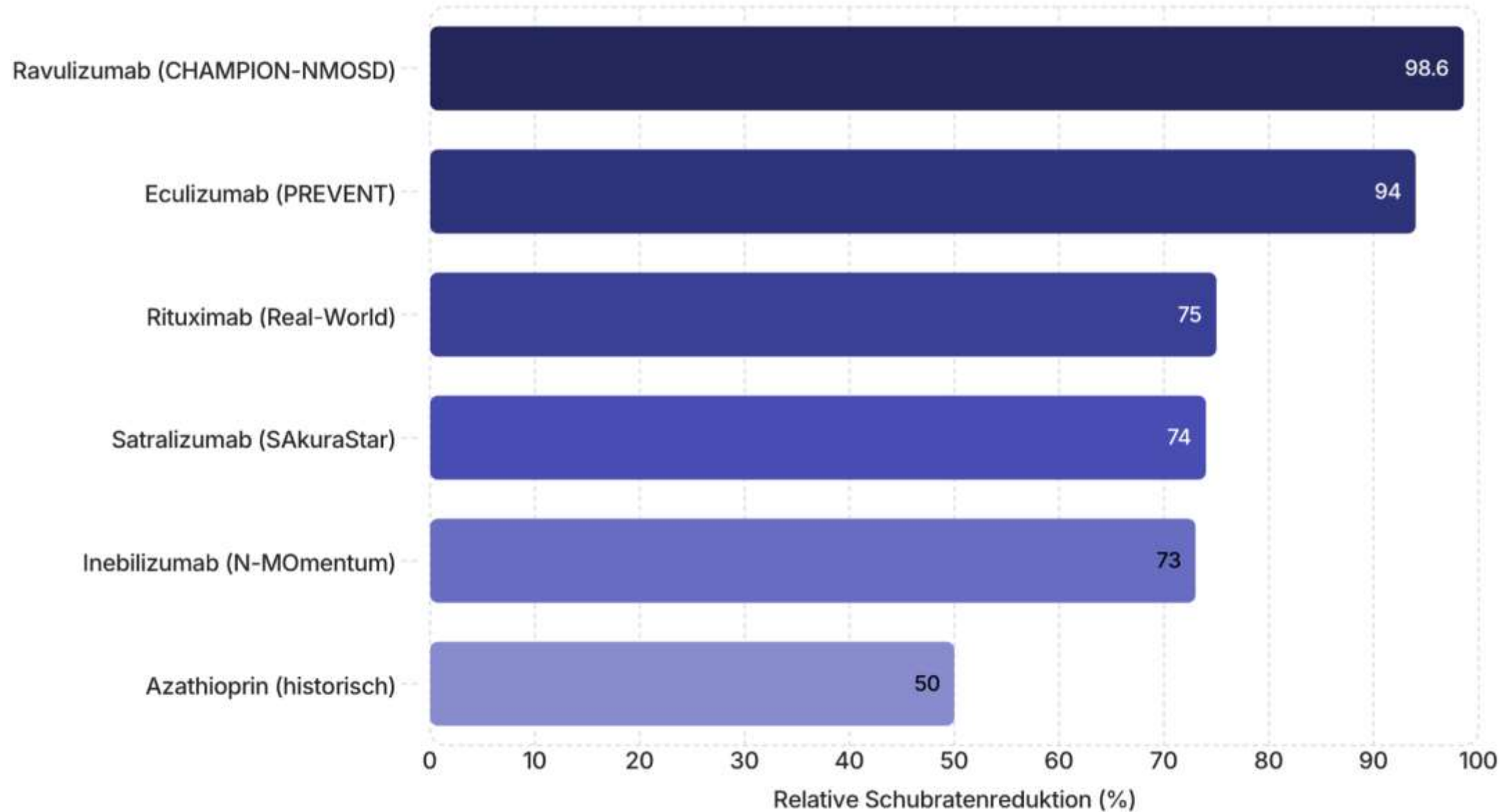
Satralizumab

Anti-IL-6-Rezeptor-Antikörper (recycling Antibody). Blockiert IL-6-Signalweg → Reduktion der Plasmazell-Stimulation. Subkutan alle 4 Wochen. SAKuraStar/SAKuraSky: signifikante Schubreduktion bei AQP4-IgG+ Patienten.



NMOSD-Biologika: Klinische Studiendaten im Überblick

Substanz



Alle vier zugelassenen Biologika bei AQP4-IgG-positiver NMOSD zeigen eine deutlich überlegene Wirksamkeit gegenüber klassischen Immunsuppressiva. Die Auswahl richtet sich nach Komorbiditäten, Reproduktionswunsch, Applikationsform und Verfügbarkeit (Wang & Xu, 2025; Kümpfel et al., 2024).

NMOSD: Substanzen in klinischer Erprobung (keine Zulassung)

Die folgenden Substanzen werden aktuell in Phase-II- bzw. Phase-III-Studien bei NMOSD untersucht. Keine besitzt bisher eine regulatorische Zulassung für diese Indikation (Stand 2026).

Anti-CD20-Antikörper (B-Zell-Depletion)

Divozilimab (Phase III)

Anti-CD20-Antikörper (BCD-132, Biocad). B-Zell-Depletion via CD20-Bindung. Bereits für MS in Russland zugelassen. AQUARELLE-Studie (Phase III, NCT05730699) bei NMOSD aktiv, i.v. alle 24 Wochen.

MIL62 (Phase III)

Anti-CD20-Antikörper (Mabworks). B-Zell-Depletion, mechanistisch ähnlich wie Rituximab/Ocrelizumab. Phase-Ib/III-Studie (NCT05314010) bei AQP4-IgG+ NMOSD. Regulatorische Prüfung in China läuft.

BAT4406F (Phase III)

ADCC-verstärkter Anti-CD20-Antikörper (Bio-Thera Solutions). Stärkere B-Zell-Depletion durch optimierte Fc-Region. Phase-II/III-Studie bei AQP4-IgG+ NMOSD; IDMC empfahl nach positiver Interimsanalyse Fortsetzung.

Ofatumumab (Phase II)

Vollhumaner Anti-CD20-Antikörper (Novartis). Für MS subkutan zugelassen. B-Zell-Depletion via CD20. Phase-II-Studie bei NMOSD laufend. Vorteil: subkutane Selbstapplikation möglich.

Plasmazell-affine Wirkmechanismen

Telitacicept (Phase III)

Fusionsprotein (TACI-Fc): blockiert gleichzeitig BLYS (BAFF) und APRIL → duale Hemmung der B-Zell-Reifung und Plasmazell-Überleben → Reduktion von AQP4-IgG. Subkutan. Phase-III-Studie bei NMOSD laufend.

Daratumumab (Phase III)

Anti-CD38-Antikörper (Janssen). Depletiert Plasmablasten und Plasmazellen (CD38+) → direkte Reduktion der AQP4-IgG-Produktion. DAWN-Studie (Phase III, NCT05403138): 76% Schubreduktion vs. Placebo bei AQP4-IgG+ NMOSD (ACTRIMS 2026).

Bortezomib (Phase II)

Proteasom-Inhibitor. Eliminiert langlebige Plasmazellen durch Hemmung des Proteasoms → Apoptose antikörperproduzierender Zellen. → Reduktion von AQP4-IgG. Ursprünglich aus der Onkologie (Multiples Myelom). Phase-II-Daten bei hochaktiver NMOSD (Kim et al., JAMA Neurol 2017).

BTK-Inhibition

Zanubrutinib (Phase II)

Hochselektiver BTK-Inhibitor (BeiGene). Blockiert B-Zell-Rezeptor-Signalweg → Hemmung der B-Zell-Aktivierung und AQP4-IgG-Produktion. BTK in NMOSD-Patienten hochreguliert (J Neuroinflammation 2023). Offene Phase-II-Studie (NCT05356858) bei AQP4-IgG+ NMOSD. Oral.

Orelabrutinib (Phase II)

Hochselektiver, irreversibler BTK-Inhibitor (InnoCare Pharma). Blockiert den B-Zell-Rezeptor-Signalweg → Hemmung der B-Zell-Aktivierung und AQP4-IgG-Produktion. Phase-II-Studie (randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert) bei NMOSD in China durch NMPA genehmigt (2022). Oral. Bereits für B-Zell-Malignome in China zugelassen (Orelabrutinib/Brukinsa-Klasse).

Therapieprinzipien bei NMOSD: Das Wichtigste

→ Frühzeitige Prophylaxe ist obligat

Da jeder NMOSD-Schub irreversible Schäden hinterlassen kann, muss die Langzeitimmuntherapie nach dem ersten schweren Schub begonnen werden – nicht erst nach mehreren Ereignissen.

→ AQP4-IgG-Status bestimmt Therapiewahl

Nur AQP4-IgG-positive Patienten profitieren sicher von den zugelassenen Biologika. Bei Seronegativen: MOGAD ausschließen, Rituximab/MMF erwägen.

→ Keine inkritische Übernahme von MS-Therapien

Interferon-beta, Natalizumab, Fingolimod, Alemtuzumab und möglicherweise weitere MS-Therapeutika sind bei NMOSD kontraindiziert oder nicht wirksam. Diagnoseklarheit vor Therapiebeginn ist unerlässlich.

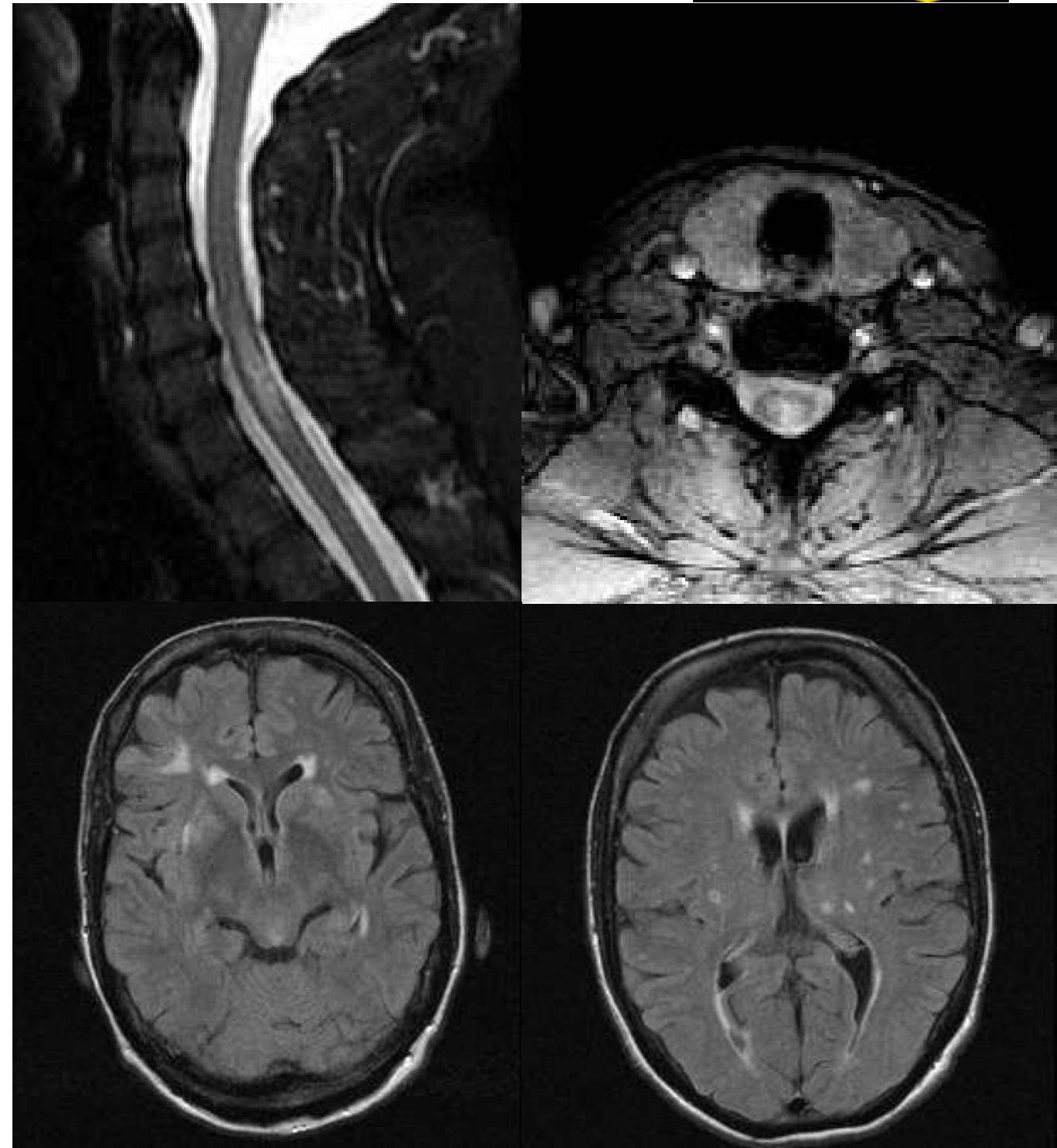
Fallvorstellung

Anamnese

- Anfang 50-jährige Patientin
- Vorstellung in der Ambulanz zur Therapiereevaluation und Schmerzeinstellung
- Rezidivierende Myelitis im Abstand von 6 Monaten unter IFN, Hypästhesie ab Th4, initial Pruritus, AQP4 negativ
- Umstellung auf Natalizumab
- Optikusneuritis rechts 3 Monate später, Plasmaseparation
- Inzwischen starke neuropathische Schmerzen in beiden Hände und ab Th 2
- Familienanamnese: M. Crohn bei Mutter

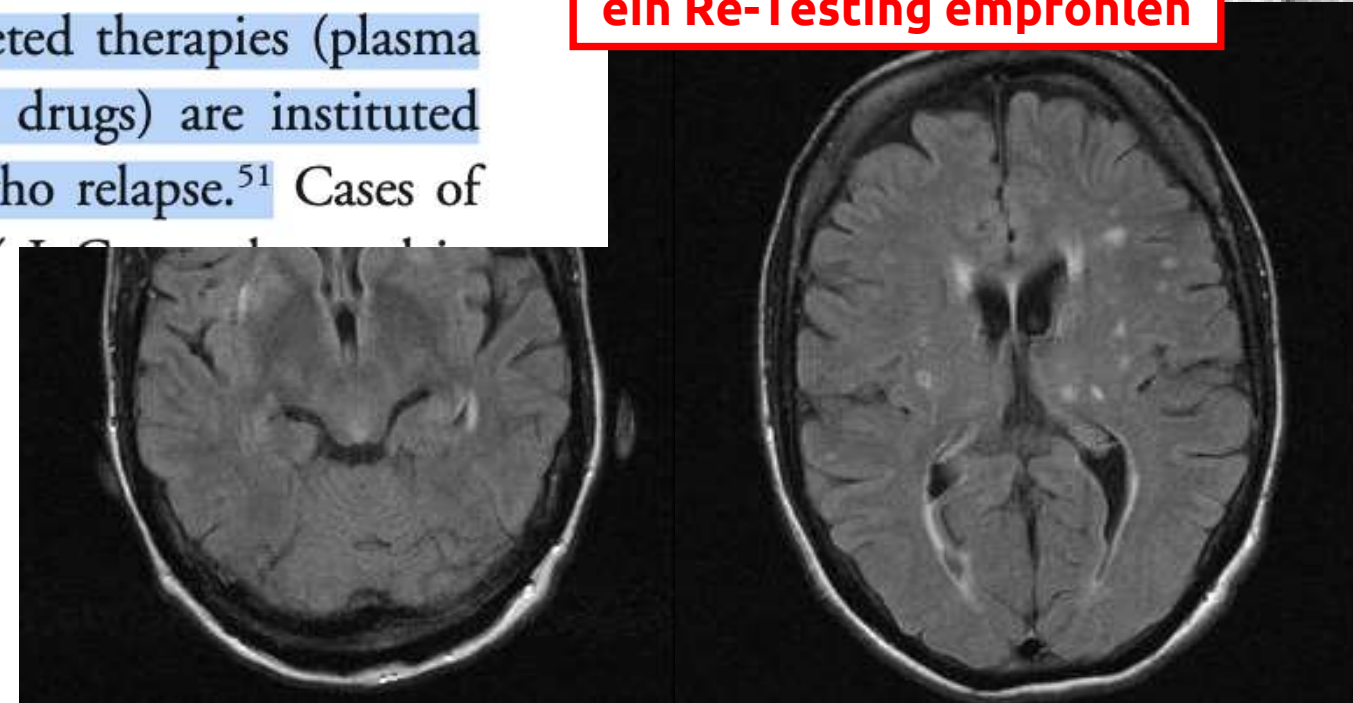
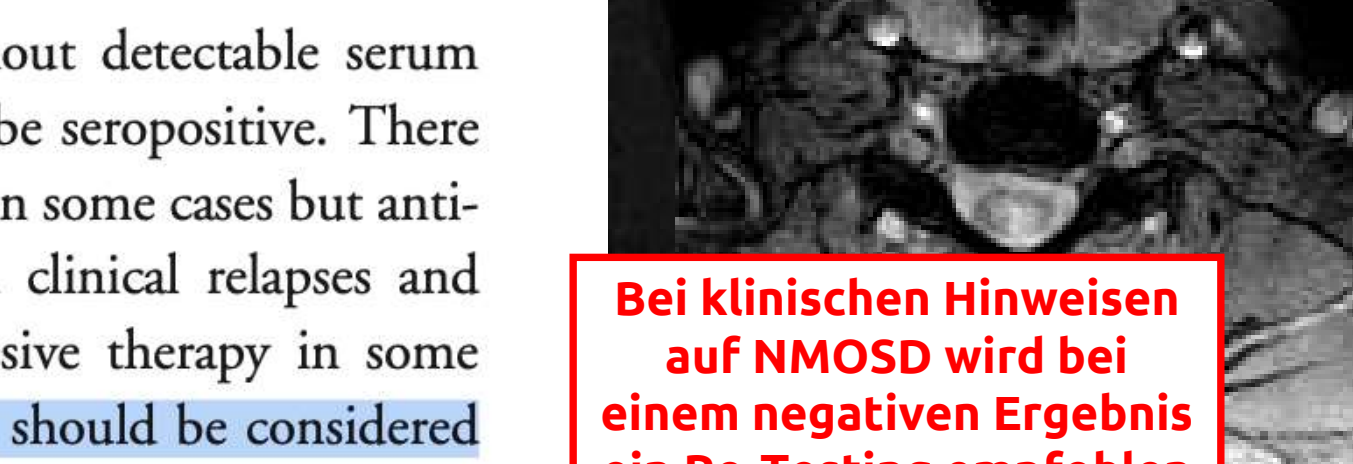
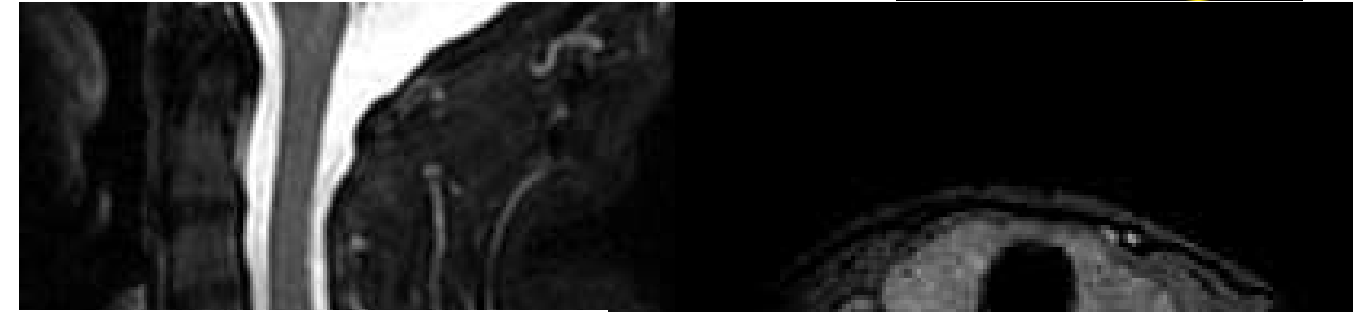
Vorerkrankung: Nierenarterienstenose rechts (Z.n. OP), cervikale Arteriosklerose

Vormedikation: Pregabalin, Duloxetin





Fallvorstellung



Anamnese

- Anfang 50-jährige Patientin
- Vorstellung in der Ambulanz zur Therapie SchmerzEinstellung
- Rezidivierende Myelitis im Abstand v Hypästhesie ab Th4, initial Pruritus,
- Umstellung auf Natalizumab
- Optikusneuritis rechts 3 Monate später
- Inzwischen starke neuropathische Schmerzen Th 2
- Familienanamnese: M. Crohn bei Mutter

Occasionally, patients without detectable serum AQP4-IgG are later found to be seropositive. There may be technical explanations in some cases but antibody levels also increase with clinical relapses and decrease with immunosuppressive therapy in some patients.⁵⁰ Therefore, retesting should be considered before B-cell or antibody-targeted therapies (plasma exchange, immunosuppressive drugs) are instituted and in seronegative patients who relapse.⁵¹ Cases of

Bei klinischen Hinweisen auf NMOSD wird bei einem negativen Ergebnis ein Re-Testing empfohlen

Vorerkrankung: Nierenarterienstenose rechts (Z.n. OP), cervikale Arteriosklerose

Vormedikation: Pregabalin, Duloxetin

Warum Natalizumab bei NMOSD schadet

Molekularer Mechanismus

Cui et al. (PNAS 2026) konnten zeigen, dass Natalizumab die Interaktion zwischen endotheliale VCAM-1 und astrozytäre Integrin $\alpha 4$ blockiert. Diese Interaktion ist bei NMOSD jedoch **protektiv für Astrozyten**: Sie vermittelt antiapoptotische Signale in AQP4-reichen Astrozytenfortsätzen. Die Blockade durch Natalizumab **verschlimmert daher die Astrozytopathie** und kann den NMOSD-Schub aggravierern.

Klinische Konsequenz

- **Wichtig für die Praxis:** Natalizumab ist bei bestätigter oder klinisch vermuteter NMOSD **kontraindiziert**. Eine Diagnoseabklärung (AQP4-IgG, MOG-IgG) muss vor Beginn jeder MS-Eskalationstherapie erfolgen. Dieser Mechanismus verdeutlicht, warum die diagnostische Differenzierung therapeutisch zwingend notwendig ist.

Gemeinsamkeiten in der Therapie: MS und NMOSD

Akuttherapie mit Steroiden

Hochdosiertes Methylprednisolon i.v. ist bei beiden Erkrankungen der Goldstandard der Schubtherapie. Plasmapherese bei Steroidversagen in beiden Indikationen etabliert.



Langzeittherapie erforderlich

Beide Erkrankungen erfordern eine verlaufsmodifizierende bzw. rezidivprophylaktische Langzeittherapie. Ziel: Vermeidung von Schüben und akkumulierter Behinderung.

Symptomatische Therapie

Spastik, Fatigue, Schmerz, Blasendysfunktion und Depression werden bei beiden Erkrankungen symptomatisch behandelt. Multidisziplinäre Rehabilitation ist integraler Bestandteil beider Therapiekonzepte.



Monitoring und Verlaufskontrolle

MRT-Kontrollen, Labormonitoring (Blutbild, Leberwerte, Immunglobuline), klinische Verlaufsdokumentation und Biomarker (NfL, GFAP) sind bei beiden Erkrankungen relevant.

Unterschiede in der Therapie: MS vs. NMOSD

Aspekt	MS	NMOSD
Schubtherapie	Steroide; Plasmapherese bei Versagen	Steroide; Plasmapherese früher und häufiger nötig
Langzeittherapie	Breites Spektrum DMTs (IFN- β bis Anti-CD20)	Spezifische Biologika (Eculizumab, Ravulizumab, Inebilizumab, Satralizumab) oder Rituximab/MMF/AZA
Interferon-beta	Zugelassen, wirksam	Kontraindiziert / potenziell schädlich
Natalizumab	Hocheffektiv bei RRMS	Kontraindiziert (Astrozytopathie-Verschlechterung)
Fingolimod	Zugelassen	Möglicherweise nachteilig
Therapiebeginn	Stufentherapie oder frühe HET je nach Aktivität	Frühzeitige Prophylaxe nach erstem schwerem Schub
Zulassungsstatus	Viele zugelassene Substanzen	Spezifische Zulassungen (AQP4-IgG+)

Klinische Take-Home-Messages



Diagnose vor Therapie

AQP4-IgG und MOG-IgG vor jeder DMT-Einleitung bestimmen. Die Differenzierung MS/NMOSD ist therapeutisch zwingend.



Frühe Prophylaxe bei NMOSD

Nach dem ersten schweren NMOSD-Schub sofortige Rezidivprophylaxe einleiten. Jeder Schub kann irreversiblen Schaden anrichten.



Gezielte Biologika für NMOSD

Eculizumab, Ravulizumab, Inebilizumab und Satralizumab bieten hocheffektive, spezifisch zugelassene Optionen für AQP4-IgG+ NMOSD.



Kontraindikationen kennen

Natalizumab, Interferon-beta und Fingolimod sind bei NMOSD kontraindiziert oder potenziell schädlich. Niemals empirisch beginnen.



Steroide sind gemeinsam

Hochdosiertes Methylprednisolon i.v. ist bei MS und NMOSD Goldstandard der Schubtherapie. Plasmapherese bei Versagen in beiden Entitäten.



Multidisziplinäre Betreuung

Symptomtherapie, Rehabilitation, psychosoziale Unterstützung und regelmäßiges Monitoring sind bei beiden Erkrankungen integraler Therapiebestandteil.

Q&A

Dr. Moritz Förster
moritz.foerster@mariahilf.de



Verwendete Quellen

Khan G, Hashim MJ. Epidemiology of multiple sclerosis: global, regional, national and sub-national-level estimates and future projections. *J Epidemiol Glob Health*. 2025;15:21. doi:10.1007/s44197-025-00353-6. Woo MS, Engler JB, Friese MA. The neuropathobiology of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurosci*. 2024;25(7):493–513. doi:10.1038/s41583-024-00823-z. Montalban X, Lebrun-Frénay C, Oh J, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2024 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2025;24(10):850–865. doi:10.1016/S1474-4422(25)00270-4. Chataway J, Williams T, Li V, Marrie RA, Ontaneda D, Fox RJ. Clinical trials for progressive multiple sclerosis: progress, new lessons learned, and remaining challenges. *Lancet Neurol*. 2024;23(3):277–301. doi:10.1016/S1474-4422(24)00027-9. Rocca MA, Preziosa P, Filippi M. Advances in neuroimaging of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2025;38(3):205–216. doi:10.1097/WCO.0000000000001360. Briggs FBS, Shaia JK. Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder in the United States. *Mult Scler*. 2024;30(3):316–324. doi:10.1177/13524585231224683. Gupta M, Khandelwal NK, Zhang R, et al. Structural basis of aquaporin-4 autoantibody binding in neuromyelitis optica. *Sci Adv*. 2025;11(8):eadq7560. doi:10.1126/sciadv.adq7560. Rodin RE, Chitnis T. Soluble biomarkers for neuromyelitis optica spectrum disorders: a mini review. *Front Neurol*. 2024;15:1415535. doi:10.3389/fneur.2024.1415535. Kümpfel A, Aarius S, Paul F, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) – A revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: Attack therapy and long-term management. *J Neurol*. 2024;271(3):1417–1441. doi:10.1007/s00415-023-11910-z. Sechi E. NMOSD and MOGAD. *Continuum (Minneap Minn)*. 2024;30(4):1052–1087. doi:10.1212/CON.0000000000001454. Niino M, Isobe N, Araki M, et al. Clinical practice guidelines for multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorder, and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease 2023 in Japan. *Mult Scler Relat Disord*. 2024;90:105829. doi:10.1016/j.msard.2024.105829. Tieck MP, Sîrbulescu RF, Rojas OL. Peripheral memory B cells in multiple sclerosis vs. double negative B cells in neuromyelitis optica spectrum disorder: disease driving B cell subsets during CNS inflammation. *Front Cell Neurosci*. 2024;18:1337339. doi:10.3389/fncel.2024.1337339. Cui T, Wen J, Li P, et al. Natalizumab exacerbates astrocytopathy in NMOSD via blockade of endothelial VCAM1-astrocytic integrin $\alpha 4$ interaction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2026;123(7):e2520566123. doi:10.1073/pnas.2520566123. Sabatino JJ Jr, Cree BAC, Hauser SL. New horizons for multiple sclerosis therapy: 2025 and beyond. *Ann Neurol*. 2025;98(2):317–328. doi:10.1002/ana.78121. Wang Y, Xu Y. Advances in maintenance therapies for neuromyelitis optica spectrum disorders: a new era of targeted drugs. *Mult Scler Relat Disord*. 2025;96:106351. doi:10.1016/j.msard.2025.106351.

MC-Frage 1

Welche Gemeinsamkeit von MS und NMOSD ist therapeutisch zutreffend?

A

In beiden Erkrankungen spielen hochdosierte Steroide in der Akutbehandlung von Schüben häufig eine wichtige Rolle.

B

Beide Erkrankungen sprechen gleich gut auf alle MS-Basistherapeutika an.

C

In beiden Erkrankungen ist eine Langzeittherapie grundsätzlich unnötig.

D

Beide Erkrankungen führen nur bei fehlender Akuttherapie zu Behinderung.

E

Die symptomatische Therapie ist bei beiden Erkrankungen wichtiger als die kausale bzw. verlaufsmodifizierende Therapie.

MC-Frage 1: Antwort und Begründung

✓ Richtige Antwort: A

In beiden Erkrankungen spielen hochdosierte Steroide in der Akutbehandlung von Schüben häufig eine wichtige Rolle.

Methylprednisolon i.v. 1.000 mg/d ist bei MS und NMOSD Goldstandard der Schubtherapie. Dies stellt die wesentliche therapeutische Gemeinsamkeit dar.

Warum die anderen Antworten falsch sind

- B ist falsch: NMOSD spricht auf mehrere MS-Therapeutika nicht an oder wird verschlechtert (IFN- β , Natalizumab, Fingolimod)
- C ist falsch: Beide Erkrankungen erfordern eine langfristige immunmodulatorische/immunsuppressive Therapie
- D ist falsch: NMOSD-Schübe hinterlassen häufig auch bei adäquater Akuttherapie schwere bleibende Defizite
- E ist falsch: Die kausale Therapie hat absolute Priorität; symptomatische Therapie ist ergänzend

MC-Frage 2

Welcher therapeutische Grundsatz trifft für die Behandlung der NMOSD im Vergleich zur MS am ehesten zu?

A

Immunmodulatorische Standardtherapien der MS sind in der NMOSD in gleicher Weise wirksam.

B

Bei NMOSD steht wie bei MS primär die Eskalationstherapie nach mehreren Schüben im Vordergrund.

C

NMOSD erfordert meist frühzeitig eine gezielte immunsuppressive Rezidivprophylaxe, da Schübe häufig schwere Residuen hinterlassen.

D

Verlaufsmodifizierende Therapien sind bei NMOSD in der Regel nicht erforderlich.

E

Die Akuttherapie bei NMOSD besteht primär aus Interferon-beta.

MC-Frage 2: Antwort und Begründung

✓ Richtige Antwort: C

NMOSD erfordert meist frühzeitig eine gezielte immunsuppressive Rezidivprophylaxe, da Schübe häufig schwere Residuen hinterlassen.

Das kumulative Behinderungspotenzial einzelner NMOSD-Schübe macht eine frühe, konsequente Prophylaxe unbedingt erforderlich – bereits nach dem ersten schweren Schub.

Warum die anderen Antworten falsch sind

- A ist falsch: MS-Standardtherapeutika (IFN- β , Natalizumab, Fingolimod) sind bei NMOSD unwirksam oder kontraindiziert
- B ist falsch: Bei NMOSD wartet man nicht auf mehrere Schübe; schon der erste schwere Schub rechtfertigt Prophylaxe
- D ist falsch: NMOSD erfordert zwingend eine verlaufsmodifizierende Rezidivprophylaxe
- E ist falsch: IFN- β ist bei NMOSD kontraindiziert und hat keinen Platz in der Akut- oder Langzeittherapie

MC-Frage 3

Welcher Punkt ist bei der Differenzialdiagnose mit Blick auf die Therapie besonders bedeutsam?

A

Die Unterscheidung zwischen MS und NMOSD hat nur wissenschaftliche, nicht aber therapeutische Relevanz.

B

Bei NMOSD können bestimmte klassische MS-Therapien ungeeignet oder potenziell nachteilig sein.

C

Die Antikörperdiagnostik ist bei Verdacht auf NMOSD grundsätzlich überflüssig.

D

Wenn ein demyelinisierendes ZNS-Syndrom vorliegt, kann unabhängig von der Diagnose jede MS-Basistherapie begonnen werden.

E

Die MRT spielt bei der diagnostischen Einordnung entzündlicher ZNS-Erkrankungen keine Rolle.

MC-Frage 3: Antwort und Begründung

✓ Richtige Antwort: B

Bei NMOSD können bestimmte klassische MS-Therapien ungeeignet oder potenziell nachteilig sein.

Dies ist die entscheidende klinische Botschaft: Natalizumab, Interferon-beta und möglicherweise Fingolimod können bei NMOSD unwirksam sein oder die Erkrankung aktiv verschlechtern.

Warum die anderen Antworten falsch sind

- A ist falsch: Die Unterscheidung ist von unmittelbarer therapeutischer Konsequenz und kann Schaden verhindern
- C ist falsch: AQP4-IgG (und MOG-IgG) sind obligatorische Bestandteile der Diagnostik bei jedem V.a. NMOSD
- D ist falsch: Therapiebeginn ohne Diagnoseklarheit kann bei NMOSD zu aktiver Schadensprovokation führen
- E ist falsch: MRT mit erkrankungsspezifischen Läsionsmustern ist ein zentrales diagnostisches Instrument für beide Erkrankungen

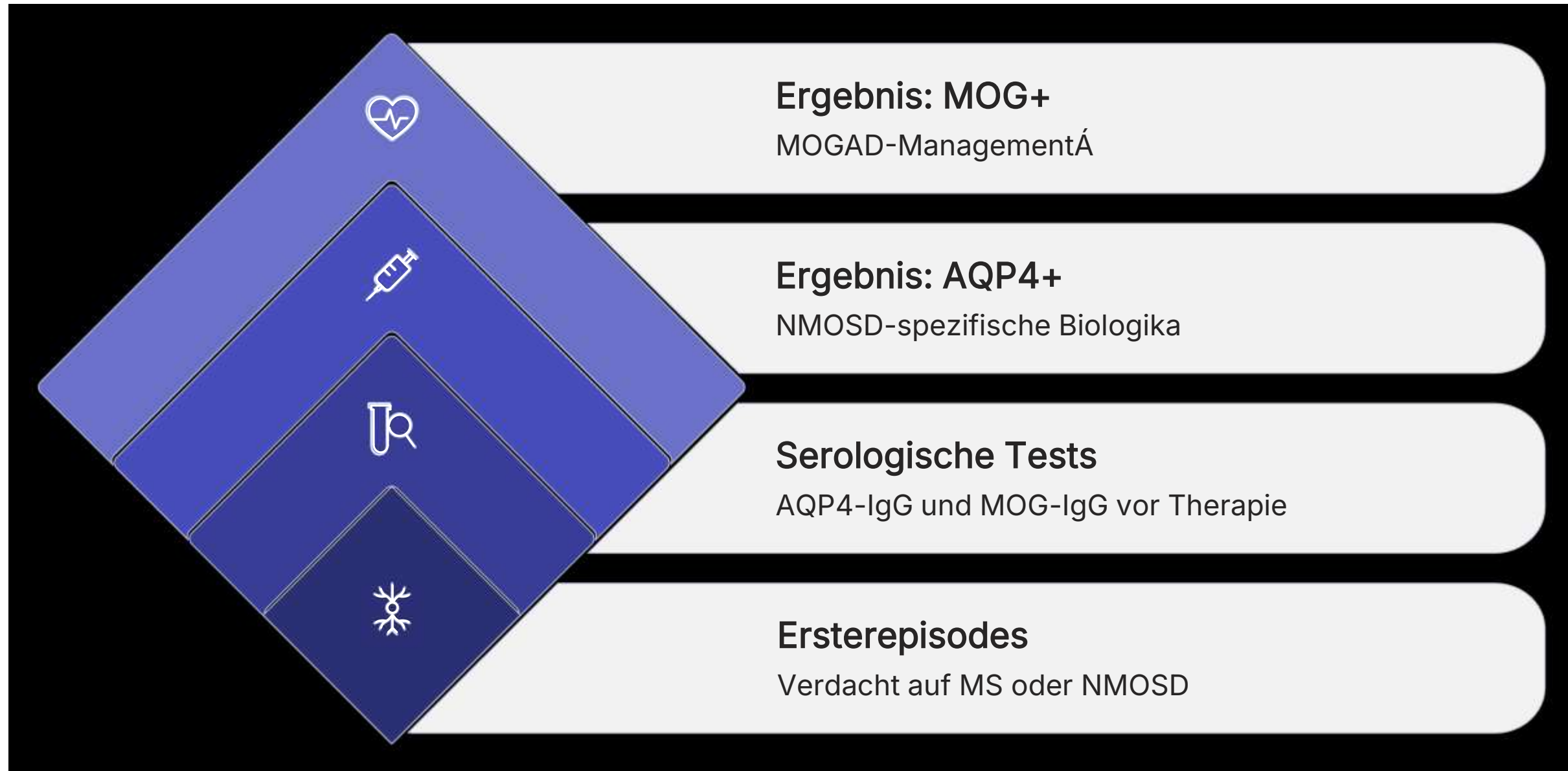
AUSBLICK

Neue Horizonte: Therapie der MS 2025 und darüber hinaus

Sabatino et al. (Ann Neurol 2025) skizzieren die Therapielandschaft der MS jenseits 2025. Vielversprechende Entwicklungen umfassen: **BTK-Inhibitoren** (Tolebrutinib, Fenebrutinib, Evobrutinib) für progressive Verlaufsformen; **neuroprotektive Ansätze** (Albutilast, Simvastatin, Liponsäure); **Remyelinisierungsstrategien** (anti-LINGO-1, Opicinumab); **CAR-T-Zell-Therapien** bei hochaktiver MS; sowie verbesserte Biomarker (sNfL, GFAP) zur Therapiesteuerung. Die Entwicklung geht klar in Richtung personalisierter, pathophysiologisch gezielter Therapien.

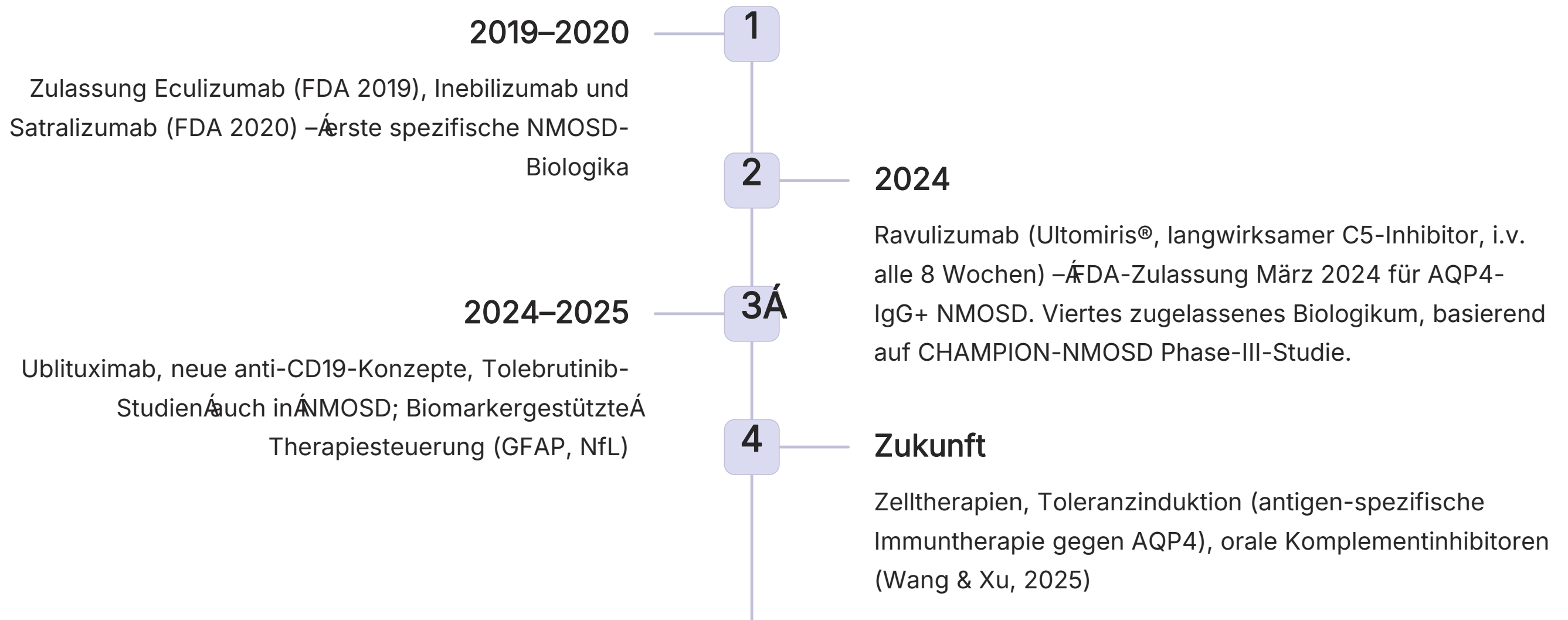


Praktischer Algorithmus: Diagnose vor Therapie

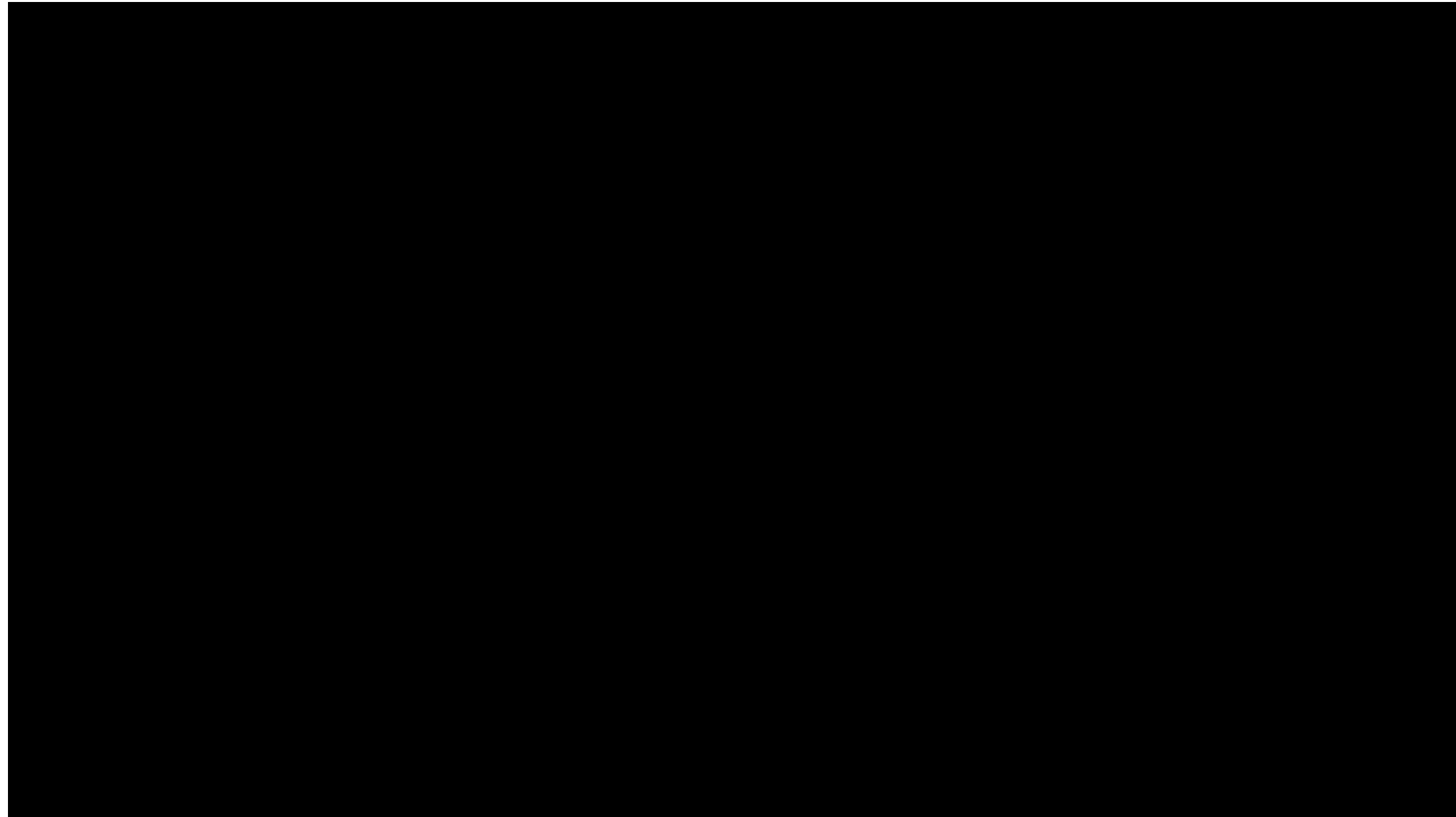


Der diagnostische Algorithmus verdeutlicht: Vor Einleitung jeder verlaufsmodifizierenden Therapie müssen AQP4-IgG und MOG-IgG bestimmt werden. Eine falsche Diagnose kann zu Therapieversagen oder aktiver Schadensverursachung führen. Dies ist die wichtigste klinische Botschaft für die Praxis (Sechi, Continuum 2024; Kümpfel et al., J Neurol 2024).

Neue Horizonte: NMOSD-Therapie 2025 und darüÁber hinaus

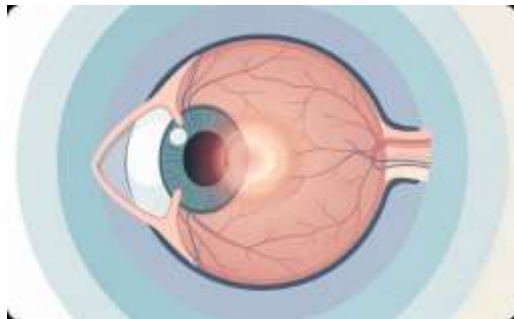


Immunpathogenese im Vergleich: MS vs. NMOSD



Der grundlegende pathophysiologische Unterschied – T-Zell-vermittelte Oligodendrozytenschädigung bei MS vs. Antikörper-vermittelte Astrozytopathie bei NMOSD – erklärt die divergenten Therapieantworten und ist Grundlage der spezifischen Biologikaentwicklung für NMOSD (Tieck et al., 2024; Gupta et al., 2025).

NMOSD: Klinische Manifestationsorte und Schweregrad



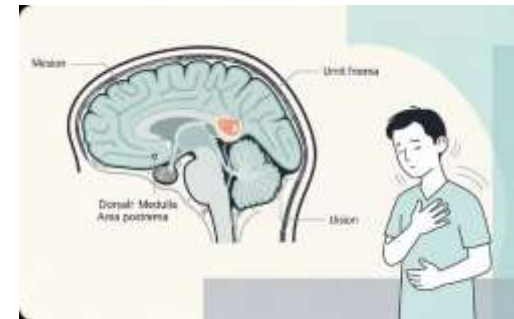
Neuritis nervi optici

Oft bilateral, schwerer und mit schlechterer Erholung als bei MS. Häufig verbleibendes Skotom oder Erblindung.



Longitudinal extensive Myelitis

LETM: ≥ 3 Wirbelsäulensegmente. Führt zu schwerer Paraplegie, Sphinkterdysfunktion und persistierender Behinderung.



Area-postrema-Syndrom

Pathognomonisch für NMOSD: unstillbares Erbrechen und Schluckauf durch Läsionen der dorsalen Medulla oblongata.

Gliederung

Teil 1: Epidemiologie

Prävalenz, Inzidenz und globale Verbreitung von MS und NMOSD

Teil 2: Pathophysiologie

Immunmechanismen, Läsionsmuster, Biomarker

Teil 3: Diagnostik

Kriterien, Antikörper, MRT-Bildgebung

Teil 4: Therapie MS

Schubtherapie, verlaufsmodifizierende Therapien, Eskalation

Teil 5: Therapie NMOSD

Akuttherapie, Rezidivprophylaxe, neue Biologika

Teil 6: Vergleich & MC-Fragen

Gemeinsamkeiten, Unterschiede, Lernerfolgskontrolle