

Aktuelle Entwicklungen in der Neuroimmunologie mit Relevanz für die klinische Praxis und Versorgung

Kommentar der Kommission „Neuroimmunologie“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN).

Multiple Sklerose (MS): 2024 Revision McDonald Kriterien

Anfang September 2025 wurde die Ende 2024 durch ein internationales Expertengremium verabschiedete Revision der McDonald-Diagnosekriterien für die Multiple Sklerose publiziert [1].

Die Revision der Diagnosekriterien umfasst gegenüber der zuletzt Ende 2017 erfolgten Überarbeitung verschiedene Neuerungen. U. a. wurde der Sehnerv als fünfte Topographie für den Nachweis der örtlichen Dissemination des Entzündungsprozesses hinzugenommen. Des Weiteren ist der Nachweis der zeitlichen Dissemination unter bestimmten Voraussetzungen nicht mehr notwendig, z. B., wenn bei Erstmanifestation in der kranialen MRT für die MS spezifische und zahlenmäßig definierte Läsionstypen (Läsionen mit einem zentralen Venenzeichen und/oder „paramagnetic rim lesions“) nachgewiesen werden können. Kappa freie Leichtketten (kFLC) können nunmehr, analog zu liquorspezifischen oligoklonalen Banden, als Surrogatmarker einer intrathekalen IgG-Synthese verwendet werden (kFLC-Index > 6.1). Ein radiologisch isoliertes Syndrom (RIS) gilt fortan als MS, sofern bestimmte Voraussetzungen erfüllt sind. Für die pädiatrische und adulte MS sowie auch für die schubförmige und progressive MS gelten dieselben Diagnosekriterien. Bei einer Erstmanifestation ab dem 50. Lebensjahr oder bei Personen mit vaskulären Komorbiditäten sollen zusätzliche Empfehlungen unbedingt herangezogen werden.

Die MS wird nunmehr zur biologischen Diagnose mit einem Kontinuum an Manifestationsformen, denen eine einheitliche Pathophysiologie mit quantitativen, aber nicht qualitativen Unterschieden zugrunde liegt.

Neue NMO-Kriterien / IPND

Aktuell werden die Diagnosekriterien für Neuromyelitis Optica Spektrum Erkrankungen (NMOSD) durch das „International Panel for NMOSD Diagnosis“ (IPND) 2025 überarbeitet; im September wurden erste Ergebnisse bei derECTRIMS-Konferenz („European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis“) vorgestellt. Es wird vorgeschlagen, die NMOSD mit Antikörpern gegen Aquaporin-4 als Erkrankung (D = disease) zu bezeichnen, analog zur Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper assoziierten Erkrankung

(MOGAD), und von den seronegativen Syndromen abzugrenzen. Die Diagnosekriterien und Einordnung der seronegativen Syndrome befinden sich noch in Überarbeitung.

Die klinischen Charakteristika werden in Zukunft auch zerebelläre Syndrome, paroxysmale tonische Spasmen und Pruritus beinhalten. Der paraklinische Nachweis von Läsionen des Nervus opticus kann in Zukunft mittels Orbita-MRT, Optischer Kohärenztomographie oder visuell-evozierten Potenzialen erfolgen. Außerdem werden die MRT-Muster lineares ependymales Enhancement und „bright spotty lesions“ assoziiert mit longitudinaler extensiver transverser Myelitis ergänzt. Zur Antikörperdiagnostik sollte zukünftig weiterhin der beste verfügbare Assay verwendet werden (Live-Cell-Based Assay > Fixed-Cell-Based Assay; ELISA nicht empfohlen). Die Testung weiterer Biomarker wie z.B. GFAP („Glial Fibrillary Acidic Protein“) und NfL (Neurofilament-Leichtketten) werden aktuell zu diagnostischen Zwecken nicht empfohlen. Die Publikation der neuen NMOSD-Diagnosekriterien ist im Jahr 2026 zu erwarten.

Efgartigimod bei CIDP

Efgartigimod wurde im Juni 2025 für die Behandlung der CIDP zugelassen und erweitert das therapeutische Spektrum über Glukokortikoide, Immunglobuline und Plasmaaustausch hinaus. Für die Versorgung ist die Substanz als Zweitlinientherapie insbesondere bei aktiven Patienten mit unzureichendem oder nicht nachhaltigem Ansprechen auf Standardtherapien von Bedeutung. Efgartigimod ist als subkutane Therapie zugelassen und wird initial einmal wöchentlich verabreicht. Die Dosierung kann im Verlauf auf ein zweiwöchentliches Intervall angepasst werden. Die Wirksamkeit wurde in der ADHERE-Studie untersucht [2]. In einer offenen Einleitungsphase zeigten zahlreiche Patientinnen und Patienten unter Efgartigimod eine klinische Besserung. Responder wurden anschließend in eine randomisierte, placebokontrollierte Entzugsphase überführt, in der Efgartigimod das Rückfallrisiko im Vergleich zu Placebo signifikant reduzierte. Der Wirkmechanismus beruht auf der Blockade des neonatalen Fc-Rezeptors (FcRn), wodurch der Abbau von IgG beschleunigt wird und es in der Folge zu einer Reduktion pathogener Autoantikörper kommt. Für den klinischen Einsatz sind eine strukturierte Verlaufsbeurteilung sowie die Berücksichtigung infektionsbezogener Aspekte unter IgG Absenkung erforderlich.

Inebilizumab und Nipocalimab bei generalisierter Antikörper-positiver Myasthenia gravis

Inebilizumab

Inebilizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der sich gegen CD19-positive, antikörperproduzierende B-Zellen richtet. Auf Grundlage positiver Studienergebnisse [3] wurde Inebilizumab im Dezember 2025 durch die US-amerikanische FDA für die Behandlung von Erwachsenen mit generalisierter Myasthenia gravis mit Anti-AChR- oder Anti-MuSK-Antikörpern zugelassen. Auch die EMA sprach sich im Dezember 2025 für eine

Zulassungserweiterung aus. In der Studie zeigte sich nach 26 Wochen unter Inebilizumab eine signifikante Verbesserung des MG-ADL-Scores (Aktivitäten des täglichen Lebens, primärer Endpunkt) im Vergleich zu Placebo. Bereits zugelassen ist Inebilizumab zur Behandlung der Aquaporin-4-Antikörper-positiven NMOSD (seit 2022) sowie für IgG4-assoziierte Erkrankungen (seit 2025).

Nipocalimab

Nipocalimab ist ein gegen den neonatalen Fc-Rezeptor (FcRn) gerichteter, vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der durch Blockade von FcRn die zirkulierenden Immunglobulin-G-(IgG)-Spiegel, einschließlich pathogener Autoantikörper, senkt. Mit Nipocalimab wurde Ende 2025 auf Basis positiver Studiendaten aus den Phase-2/3- und Phase-3-Studien (z. B. [4]) von der EMA zur Zusatzbehandlung von erwachsenen und jugendlichen Personen ab 12 Jahren mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG) und Anti-AChR- oder Anti-MuSK-Antikörpern zugelassen. In den USA erfolgte die Zulassung bereits im April 2025 durch die FDA für dieselbe Indikation. Unter Nipocalimab zeigte sich in der Studie im Vergleich zu Placebo über 24 Wochen eine signifikante Verbesserung klinischer Endpunkte, z. B. im MG-ADL-Score. Daten aus der offenen Verlängerungsstudie belegen anhaltende Effekte.

Einschätzung

Inebilizumab und Nipocalimab erweitern das therapeutische Spektrum bei Anti-AChR- und Anti-MuSK-Antikörper-positiver Myasthenia gravis, mit Nipocalimab erstmals auch für Jugendliche ab 12 Jahren. Mit den neuen Behandlungsoptionen zeichnet sich eine zunehmend individualisierte Behandlung für Personen mit Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis ab. Die Beobachtungsdauer in den Zulassungsstudien war kurz und es müssen weitere Langzeitdaten bezüglich anhaltender Wirksamkeit und hinsichtlich Sicherheitsprofil gesammelt werden.

BTKi bei MS

Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren (BTKi) gelten als eine vielversprechende neue Wirkstoffklasse in der Behandlung der MS, die als orale Therapie sowohl B-Zellen als auch aktivierte Mikroglia hemmt. Es gibt allerdings widersprüchliche Studiendaten bei den verschiedenen Wirkstoffen dieser Klasse. So konnte Tolebrutinib in der HERCULES-Studie [5] eine Verzögerung der Behinderungsprogression bei der nicht-schubförmigen sekundär progredienten MS um über 30 % erreichen. Hingegen konnte Tolebrutinib in der PERSEUS-Studie [6] den primären Endpunkt der Verzögerung der über sechs Monate bestätigten Behinderungsprogression bei primär progredienten MS-Patienten (PPMS) nicht erreichen. Leberenzym erhöhungen (ALT >3x ULN) unter Tolebrutinib wurden bei HERCULES zu 4,0 % vs. 1,6% unter Placebo und zu 3 % in der PERSEUS Studie berichtet. Ein weiterer BTKi, Fenebrutinib, wurde ebenfalls bei Patientinnen und Patienten mit PPMS in der FENTrepid-

Studie untersucht und zeigte über einen Zeitraum von >120 Wochen keine Unterlegenheit gegenüber Ocrelizumab hinsichtlich einer kombinierten bestätigten Behinderungsprogression (12 % relative Risikoreduktion). Dabei war das allgemeine Sicherheitsprofil von Fenebrutinib mit dem von Ocrelizumab vergleichbar, insbesondere im Hinblick auf die Infektionsraten. Laborchemisch traten Erhöhungen der Leberenzyme (ALT >3x ULN) unter Fenebrutinib häufiger auf (13,3 % vs. 2,9 %). Bislang erfolgte jedoch keine Zulassung eines der BTKi seitens der EMA.

Die Anwendung eines BTKi bei der MS ist derzeit nur im Compassionate-use-Verfahren („Härtefallantrag“) im Rahmen der Studieneinschluss- und -ausschlusskriterien für die nicht-schubförmige sekundär progrediente MS möglich. Trotz dieser gemischten und eher verwirrenden Ergebnisse bleibt zunächst der Optimismus, dass diese Klasse bei MS hilfreich sein kann. Verschiedene Medikamente innerhalb dieser Klasse scheinen jedoch unterschiedliche Wirkung zu haben und es müssen im Detail die Unterschiede der Patientenmerkmale zwischen den Studien berücksichtigt werden.

Freie Kappa-Leichtketten

Freie Kappa-Leichtketten (KFLC) sind lösliche Bestandteile von Immunglobulinen, die bei der Antikörperproduktion von Plasmazellen in überschüssiger Menge gebildet und unabhängig von vollständigen Immunglobulinen freigesetzt werden. Sie können im Serum und im Liquor gemessen werden und reflektieren die Aktivität der humoralen Immunantwort. Bei entzündlichen Erkrankungen des zentralen Nervensystems kann der Nachweis einer intrathekalen KFLC Synthese als Marker der B-Zell-Aktivierung dienen. In den vergangenen Jahren haben sich KFLC als sensitiver Biomarker insbesondere bei der MS etabliert und wurden in die aktuellen McDonald-Kriterien neben oligoklonalen Banden zum Nachweis einer humoralen Entzündung im Liquor aufgenommen. Sie zeigen eine hohe diagnostische Sensitivität und erlauben eine quantitative und standardisierte Erfassung der intrathekalen Immunaktivität. Im Vergleich zu oligoklonalen Banden bieten KFLC den Vorteil einer automatisierten, reproduzierbaren und zeitnahen Messung, was ihre Integration in die Routinediagnostik erleichtert. Darüber hinaus wird ihr potenzieller Nutzen für Prognoseabschätzung, Krankheitsaktivität und Therapieansprechen zunehmend untersucht, sodass KFLC auch für die Verlaufsbeurteilung und klinische Versorgung an Bedeutung gewinnen.

CE-Zertifizierung GFAP, Differenzen zwischen den Messsystemen, Praxis

Erhöhte Neurofilament-Leichtketten-(NfL)-Spiegel gelten heute als sensitiver, wenn auch unspezifischer Biomarker für die neuroaxonale Schädigung bei einer Vielzahl neurodegenerativer und neuroinflammatorischer Erkrankungen wie MS, ALS oder demenziellen Syndromen. In der Routine stehen in Deutschland derzeit mehrere

ultrasensitive Immunoassay-Plattformen zur Verfügung: Hierzu zählen digitale ELISAs (z. B. Simoa, Quanterix), mikrofluidische Systeme (Ella, ProteinSimple) sowie vollautomatisierte Plattformen wie Lumipulse (Fujirebio), Elecsys (Roche) oder Atellica (Siemens Healthineers). Diese Systeme wurden in mehreren Head-to-Head-Studien validiert, wobei sich zwischen den Plattformen systematische, meist lineare Bias-Effekte zeigen (unterschiedliche Absolutwerte, jedoch Umrechnung von einer Plattform zur anderen möglich). Regulatorisch ist in Europa aktuell der Assay von Siemens Atellica CE-zertifiziert zur Vorhersage zukünftiger MS-Aktivität, während die weiteren Plattformen teils im Forschungsbereich, teils jedoch auch als labormedizinisch validierte Leistung für den klinischen Einsatz angeboten werden. Aufgrund der unterschiedlichen Plattformen ist bei der Messung von NfL eine Mitdokumentation der benutzten Messmethode anzuraten. Zusätzlich haben altersadjustierte Werte besonders bei gering erhöhten Messwerten eine höhere Genauigkeit im Vergleich zu Absolutwerten.

In der Praxis wird aufgrund o. g. Zertifizierung insbesondere die Plattform Atellica genutzt. Die Anforderung erfolgt zumeist über das hauseigene Labor, welches über eine Sonderziffer die Untersuchung gemäß EBM und GOÄ abrechnen kann. In der ASV MS ist eine Abrechnungsziffer bislang nicht vorhanden (Stand Dezember 2025).

DGN-Special Summer School von GENERATE & NEMOS und Patiententag NEMOS

Auch für 2026 ist wieder eine DGN-Special Summer School von GENERATE & NEMOS geplant mit Vorträgen zu autoimmunen Enzephalitiden, NMOSD, MOGAD und Myasthenia gravis. Diese wird voraussichtlich am 31.8 und 1.9.2026 wieder in der evangelischen Akademie in Frankfurt stattfinden (im Hybridformat).

Der Patiententag von NEMOS findet seit einigen Jahren regelmäßig mit Informationen zu den Erkrankungen NMOSD und MOGAD statt und bietet für Patientinnen und Patienten die Möglichkeit, sich in Präsenz untereinander und mit Expertinnen und anderen Betroffenen auszutauschen. In diesem Jahr findet der Tag am 30.09.2026 statt.

Feedback zur Schwerpunktbezeichnung

Die DGN hatte die Klinische Kommission „Neuroimmunologie“ damit beauftragt, auf Grundlage der Musterweiterbildungsordnung (MWBO) der Bundesärztekammer (BÄK) einen Entwurf für einen möglichen „Schwerpunkt Neuroimmunologie“ als Weiterbildung im Anschluss an den Facharzt für Neurologie zu erarbeiten. Angesichts der zunehmenden Komplexität und des rasch wachsenden Spektrums neuroimmunologischer Erkrankungen besteht ein klarer Bedarf an einer strukturierten und standardisierten Weiterbildung innerhalb der Neurologie.

In enger Abstimmung mit mehr als 20 relevanten Fachgesellschaften, Organisationen und Vereinen sowie dem Dezernat für Weiterbildung der BÄK erschien im August 2025 in der

„DGNeurologie“ ein Positionspapier mit den konkret erarbeiteten Vorschlägen zu den übergreifenden und spezifischen Inhalten eines möglichen Schwerpunkts Neuroimmunologie [7].

Insgesamt fiel das Feedback zu diesem Artikel sehr positiv aus, wie beispielsweise in einer in der „DGNeurologie“ erschienenen Stellungnahme von Junger Neurologie/Junger Liquorologie zur Schwerpunktbezeichnung deutlich wurde.

DGN-Statement ME/CFS

Im letzten Sommer hatte die DGN eine Stellungnahme zum Forschungsstand bei Myalgischer Enzephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) herausgegeben und die Diskussion darüber auf dem Jahreskongress im November fortgesetzt. Obwohl damit ein Beitrag zur Versachlichung des Themas geleistet wurde, gibt es weiterhin eine große Kontroverse, auch innerhalb der Neurologie, die nicht zuletzt damit zu tun hat, dass es sich um eine komplexe chronische Erkrankung mit vielgestaltiger Symptomatik, schwieriger Diagnostik und Therapie, vielen Komorbiditäten und fehlenden Krankheitsmarkern handelt. Gleichzeitig sind Neurologinnen und Neurologen oft die primären Ansprechpersonen für Betroffene. Im Rahmen einer sachlichen Herangehensweise hat die DGN schon früh intensive Forschung gefordert, und es wurden aus den Reihen der deutschen Neurologie wissenschaftliche Projekte gestartet, z. B. bei der Suche nach Biomarkern (valide objektive Diagnosekriterien), nach wirksamen Behandlungen oder dem Verständnis der Krankheitsmechanismen. Daher sollte die deutsche Neurologie auch in der vom BMFTR ausgerufenen „Nationalen Dekade gegen Postinfektiöse Erkrankungen“ mit eigenen Projekten sichtbar vertreten sein.

EBV weiter umstritten

Vier aktuelle Arbeiten liefern ein mechanistisch komplementäres Bild zur zentralen Rolle des Epstein-Barr-Virus (EBV) in der MS-Pathogenese. In einem humanisierten Mausmodell konnte gezeigt werden, dass EBV T-bet⁺CXCR3⁺-B-Zellen induziert, die gezielt ins ZNS einwandern und dort inflammatorische T-Zellen rekrutieren; ein möglicher Ausgangspunkt der Neuroinflammation, wenn auch bislang auf präklinische Modelle beschränkt. Eine zweite Arbeit zeigt, dass myelinreaktive B-Zellen im ZNS nach Antigenaufnahme normalerweise eliminiert werden, durch das EBV-Protein LMP1 jedoch überleben und demyelinisierende Läsionen auslösen können. Ob sich dieser Mechanismus auf die heterogene Erkrankung MS übertragen lässt, bleibt offen. Darüber hinaus wurde eine funktionelle Interaktion zwischen genetischem Risiko (HLA-DR15) und EBV beschrieben. EBV-infizierte B-Zellen präsentieren Myelinpeptide auf HLA-DR15, die von CD4⁺-T-Zellen aus Blut und Liquor erkannt werden; eine interessante Verknüpfung, jedoch auf wenige Epitope begrenzt. Schließlich wurde das Konzept der molekularen Mimikry erweitert, indem EBNA1-kreuzreaktive T-Zellen gegen

Anoctamin-2 identifiziert wurden, die bei über 50 % der MS-Patientinnen und -Patienten nachweisbar und in Tiermodellen pathogen sind [8-11].

Zusammenfassend stützen diese pathomechanistischen Arbeiten die Annahme, dass EBV ein notwendiger, aber nicht hinreichender Faktor für das MS-Risiko ist. Offen bleiben die klinische Relevanz der einzelnen Mechanismen, ihr mögliches Zusammenspiel sowie die daraus ableitbaren therapeutischen Konsequenzen.

Virus-spezifische T-Zellen als Prädiktor für die Checkpoint-Inhibitor-Therapie bei PML

In einer multizentrischen retrospektiven Kohortenstudie wurde bei 111 Patientinnen und Patienten mit progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) untersucht, ob prätherapeutisch nachweisbare JC- oder BK-Virus-spezifische T-Zellen mit dem Ansprechen auf eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren assoziiert sind [12]. Patientinnen und Patienten mit nachweisbaren virus-spezifischen T-Zellen vor Therapiebeginn zeigten deutlich höhere Ansprechraten sowie ein besseres Überleben im Vergleich zu T-Zell-negativen Betroffenen. Gleichzeitig traten in dieser Gruppe seltener und weniger schwere immunvermittelte Nebenwirkungen auf. Die Arbeit identifiziert virus-spezifische T-Zellen damit als klinisch relevanten prädiktiven Biomarker für Wirksamkeit und Sicherheit von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei PML und unterstreicht die zentrale Bedeutung einer residualen antiviralen Immunität für den Therapieerfolg. Darüber hinaus liefern die Daten wichtige Hinweise darauf, dass Checkpoint-Inhibitoren nicht nur in der Onkologie, sondern auch bei viralen Erkrankungen wirksam sein können, sofern eine durch Checkpoint-Blockade reaktivierbare antivirale T-Zell-Antwort vorhanden ist.