

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

publiziert bei:  **AWMF online**
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

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

Entwicklungsstufe: S2k

Federführend: Prof. Dr. Bernhard Hemmer, München

Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen



Disclaimer: Keine Haftung für Fehler in Leitlinien der DGN e.V.

Die medizinisch-wissenschaftlichen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) e.V. sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die „Leitlinien“ sind für Ärzte rechtlich nicht bindend; maßgeblich ist immer die medizinische Beurteilung des einzelnen Untersuchungs- bzw. Behandlungsfalls. Leitlinien haben daher weder – im Fall von Abweichungen – haftungsbegründende noch – im Fall ihrer Befolgung – haftungsbefreiende Wirkung.

Die Mitglieder jeder Leitliniengruppe, die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e.V. und die in ihr organisierten Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, wie die DGN, erfassen und publizieren die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt – dennoch können sie für die Richtigkeit des Inhalts keine rechtliche Verantwortung übernehmen. Insbesondere bei Dosierungsangaben für die Anwendung von Arzneimitteln oder bestimmten Wirkstoffen sind stets die Angaben der Hersteller in den Fachinformationen und den Beipackzetteln sowie das im einzelnen Behandlungsfall bestehende individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis des Patienten und seiner Erkrankungen vom behandelnden Arzt zu beachten! Die Haftungsbefreiung bezieht sich insbesondere auf Leitlinien, deren Geltungsdauer überschritten ist.

Living Guideline – Version 1

Vollständig überarbeitet: 17. Februar 2021

Gültig bis: 17. Februar 2022 (Aktualisierung erfolgt mindestens einmal jährlich, bei Bedarf auch eher)

Kapitel: Entzündliche und erregerbedingte Krankheiten

Zitierhinweis

Hemmer B. et al., Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

Korrespondenz

hemmer@tum.de

Im Internet

www.dgn.org
www.awmf.org

5.4.2022: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 31.8.2022

6.9.2022: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 30.10.2022

22.11.2022: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 28.2.2023

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V.

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

- Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG-SSN)
- Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN)
- Berufsverband Deutscher Neurologen (BDN) e. V.
- Berufsverband Deutscher Nervenärzte (BVDN) e. V.
- Deutsche Fachgesellschaft für Aktivierend-therapeutische Pflege (DGATP) e. V.
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e. V.
- Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) Bundesverband e. V.
- Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e. V.
- Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) e. V.
- NeurologyFirst, unabhängige Initiative von Neurologen
- Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS)

Leitlinienkoordination

Prof. Dr. Bernhard Hemmer (federführend)

Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München
Klinik und Poliklinik der Neurologie
Ismaninger Str. 22
81675 München

Claudia Borsanyi

Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose
c/o Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München
Klinik und Poliklinik der Neurologie
Ismaninger Str. 22
81675 München

Editorial Office der DGN

Katja Ziegler/Sonja van Eys

Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V.

Reinhardstr. 27 C

10117 Berlin

Leitliniengruppe

- Bayas, PD Dr. Antonios (Steuerungsgruppe)
- Berthele, Prof. Dr. Achim (Steuerungsgruppe)
- Faßhauer, Dr. Edeltraud (Patientenvertreterin / Mandatsträgerin der DMSG)
- Flachenecker, Prof. Dr. Peter
- Haghikia, Prof. Dr. Aiden
- Heesen, Prof. Dr. Christoph
- Hegen, PD Dr. Harald (Mandatsträger der ÖGN)
- Hemmer, Prof. Dr. Bernhard (Koordinator)
- Henze, Prof. Dr. Thomas
- Korn, Prof. Dr. Thomas
- Kümpfel, Prof. Dr. Tania (Mandatsträgerin der NEMOS)
- Lamprecht, Sabine (Mandatsträgerin der ZVK)
- Lüssi, PD Dr. Felix
- Meier, Dr. Uwe (Mandatsträger des BDN und BVDN)
- Meyer zu Hörste, PD Dr. Gerd
- Rostasy, Prof. Dr. Kevin (Mandatsträger der GNP)
- Salmen, PD Dr. Anke (Steuerungsgruppe, Mandatsträgerin der SNG-SSN)
- Scheiderbauer, Dr. Jutta (Steuerungsgruppe, Patientenvertreterin / Mandatsträgerin der DMSG)
- Schmidt, Prof. Dr. Markus (Mandatsträger der DGGG)
- Schumann, Susette (Mandatsträgerin der DGATP)
- Stark, Prof. Dr. Erwin (Steuerungsgruppe, Mandatsträger NeurologyFirst)
- Trebst, Prof. Dr. Corinna (Mandatsträgerin der NEMOS)
- Warnke, PD Dr. Clemens (Steuerungsgruppe)

- Wildemann, Prof. Dr. Brigitte (Mandatsträgerin der NEMOS)
- Zipp, Prof. Dr. Frauke (bis 04/2020)

Methodische Begleitung

Dr. Susanne Blödt

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
(AWMF)

Birkenstr. 67

10559 Berlin

Die Empfehlungen dieser Leitlinie graduieren wie folgt (AWMF-konform):

- Starke Positiv-Empfehlung: „Soll“
- Abgeschwächte Positiv-Empfehlung: „Sollte“
- Offene Empfehlung: „Kann“
- Starke Negativ-Empfehlung: „Soll nicht“
- Abgeschwächte Negativ-Empfehlung: „Sollte nicht“

Quelle: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Das AWMF-Regelwerk Leitlinien. <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>.

Anmerkung: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen und Personalpronomina gelten aber gleichermaßen für alle Geschlechter, außer es ist explizit anders angegeben.

Inhalt

Einführung	9
I. Begründung für die Notwendigkeit einer Leitlinie.....	9
II. Ziele der Leitlinie	9
III. Patientenzielgruppe.....	10
IV. Versorgungsbereich	10
V. Adressaten der Leitlinie	10
VI. Was ist neu?	10
VII. Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick.....	12
A Multiple Sklerose: Diagnose – Schubtherapie – Immuntherapie	16
A.1 Diagnose, Differenzialdiagnose, Prognose.....	16
A.2 MS-Schubtherapie	23
A.3 Immuntherapie, Behandlungsschema und Therapieentscheidungen	33
A.4 Anhang Begriffsdefinitionen zu klinischen Studien	57
B Immuntherapeutika	64
B.1 Beta-Interferone.....	64
B.2 Glatirameroide.....	68
B.3 Dimethylfumarat	70
B.4 Teriflunomid	73
B.5 Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptor-Modulatoren.....	76
B.6 Cladribin	84
B.7 Natalizumab.....	88
B.8 Ocrelizumab und andere Anti-CD20-Antikörper.....	92
B.9 Alemtuzumab	97
B.10 Andere Immuntherapeutika	101
B.11 Sonstige Therapien	104
B.12 Übersicht Jahrestherapiekosten Immuntherapeutika.....	110
C Besondere Situationen	141
C.1 MS und Schwangerschaft	141
C.2 MS bei Älteren, Kindern und Jugendlichen	152
C.3 Besonderheiten bei der Therapieumstellung	156
D Symptombezogene Therapie	161
D.1 Einleitung	161
D.2 Spastik.....	163
D.3 Gangstörung und eingeschränkte Mobilität	166

D.4	Ataxie und Tremor	168
D.5	Fatigue	171
D.6	Kognitive Defizite	174
D.7	Störungen der Sexualität	176
D.8	Neurogene Blasenfunktionsstörungen.....	179
D.9	Neurogene Darmfunktionsstörungen	184
D.10	Augenbewegungsstörungen.....	186
D.11	Schmerzen	188
D.12	Dysarthrie/Dysarthrophonie	191
D.13	Dysphagie	192
D.14	Depression	194
D.15	Paroxysmale Symptome	196
D.16	Epileptische Anfälle	198
D.17	Multimodale Rehabilitation	199
D.18	Palliativmedizinische Versorgung.....	202
E	Verwandte Krankheitsbilder: NMOSD, MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen	205
E.1	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD)	205
E.2	MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen.....	229
Literatur	238
A	Multiple Sklerose: Diagnose – Schubtherapie – Immuntherapie	238
B	Immuntherapeutika	246
C	Besondere Situationen	264
D	Symptombezogene Therapie	272
E	Verwandte Krankheitsbilder: NMOSD, MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen	291

Einführung

I. Begründung für die Notwendigkeit einer Leitlinie

Die Multiple Sklerose (MS) ist mit mehr als 250.000 Erkrankten in Deutschland die häufigste chronisch-entzündliche ZNS-Erkrankung junger Menschen. Eine Aktualisierung der 2012 erstellten S2e-Leitlinie ist notwendig geworden, um die in den letzten Jahren aus intensiver Forschung und Entwicklung gewonnenen neuen Erkenntnisse und Therapiemöglichkeiten zu bewerten und damit die bestmögliche Versorgung von MS-Patienten auf dem aktuellen Stand des Wissens zu unterstützen. Außerdem waren die Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) und die MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen als eigenständige Entitäten in der Leitlinie zu berücksichtigen, um deren zunehmenden klinischen Bedeutung Rechnung zu tragen.

Die Diagnose und Therapie der MS und ihrer verwandten Erkrankungen braucht Entscheidungen, die von Therapeuten und Betroffenen gemeinsam gestaltet werden sollen. Um der Perspektive der Patienten mehr Gewicht zu verleihen, haben erstmals auch Betroffene an der Entstehung und Ausarbeitung dieser Leitlinie mitgearbeitet.

II. Ziele der Leitlinie

Ziel dieser Leitlinie ist es, das aktuelle Wissen zur Diagnostik und Therapie der MS und verwandter Erkrankungen zusammenzufassen. Selbst heute gibt es dabei allerdings für viele alltagsrelevante Fragen weiterhin nur wenig oder keine ausreichende Evidenz. Um auch diese Aspekte adressieren zu können, wurde diese Leitlinie als konsensbasierte S2k-Leitlinie entwickelt, die durch mehrheitliche Entscheidungen handlungsorientierte Empfehlungen zu vielen versorgungsrelevanten Themen geben kann. Diese Empfehlungen haben beratenden Charakter und setzen der ärztlichen Therapiefreiheit keine neuen Grenzen.

In diesem Sinne befasst sich die vorgelegte neue S2k-Leitlinie mit den aktuellen Standards zur Diagnose, der Akuttherapie von Schüben und der prophylaktischen immunmodulatorischen Therapie der MS, der NMOSD und der MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen. Es werden dabei alle verfügbaren Immuntherapien dargestellt und hinsichtlich Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit bewertet. Die Beschreibung der Behandlung der MS in besonderen Lebenssituationen wie Schwangerschaft, Jugend und fortgeschrittenem Alter ist ein weiteres Ziel, und auch der symptomatischen Therapie der MS wurde breiter Raum gegeben.

Die Leitlinie folgt grundlegenden medizinethischen Prinzipien, insbesondere „Respekt vor der Autonomie der Patienten“ und „Nicht-Schaden“.¹

¹ T. L. Beauchamp & J. F. Childress: Principles of Biomedical Ethics, 2009. Oxford University Press

III. Patientenzielgruppe

Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer chronisch-entzündlichen ZNS-Erkrankung, Patienten mit schubförmigem oder progredientem Verlauf einer MS (einschließlich Kinder/Jugendliche, Schwangere und Ältere), Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), Patienten mit MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen.

IV. Versorgungsbereich

Die Leitlinie soll für alle Bereiche der Versorgung (ambulant, §116 Versorgung, tagesklinisch, stationär; Akutklinik, Fachklinik, Rehaklinik) gelten und sich von der Diagnose über die Schub-, Immuntherapie bis zur symptomatischen Therapie erstrecken.

V. Adressaten der Leitlinie

Die Leitlinie richtet sich an Neurologen und Nervenärzte, mitbetreuende ärztliche Disziplinen, Therapeuten und Gesundheitsberufe, die Patienten in allen Organisationsformen des ambulanten und stationären Sektors und deren Mischformen betreuen, und an die Betroffenen selbst.

VI. Was ist neu?

- Die vollständig überarbeitete und erweiterte Leitlinie ist erstmals eine S2k-Leitlinie, die unter Beteiligung der deutschsprachigen Gesellschaften für Neurologie (DGN, ÖGN, SNG-SSN), dem Berufsverband Deutscher Neurologen, dem Berufsverband Deutscher Nervenärzte, der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, der Gesellschaft für Neuropädiatrie, der Neuromyelitis optica Studiengruppe und von Vertretern aus dem Bereich Physiotherapie und Rehabilitation sowie von Patientenvertretern und der Selbsthilfe entstanden ist. Die Auswahl der Autoren erfolgte unter strenger Beachtung der Vorgaben zu Interessenkonflikten der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) e. V.
- Der Leitliniengruppe gehörten insgesamt 24 Mitglieder an. Die mehr als 200 Empfehlungen und Statements wurden zwischen Juni 2018 und Februar 2021 in vier Kommissionssitzungen und 21 online-gestützten Delphi-Abstimmungen verabschiedet. Im Sommer 2020 wurde eine Konsultationsfassung der Leitlinie online gestellt, und die daraufhin eingegangenen zahlreichen Kommentare und Änderungswünsche wurden von der Leitliniengruppe für die finale Fassung bewertet und eingearbeitet. Alle Statements und Empfehlungen beruhen auf der

im Dezember 2020 verfügbaren Evidenz. Auch die europäischen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der MS wurden berücksichtigt.

- Die Vorstände der folgenden Fachgesellschaften unterstützen die Leitlinie und haben dieser zugestimmt: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V.; Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN); Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG-SSN); Arbeitskreis Neuro-Urologie der Deutschsprachigen Gesellschaft für Paraplegiologie (DMGP) e. V.; Berufsverband Deutscher Nervenärzte (BVDN) e. V.; Berufsverband Deutscher Neurologen (BDN) e. V.; Deutsche Fachgesellschaft für Aktivierend-therapeutische Pflege (DGATP) e. V.; Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e. V.; Deutsche Gesellschaft für Neurorehabilitation (DGNR) e. V.; Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) e. V.; Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) Bundesverband e. V.; Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e. V., Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) e. V.; Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS); NeurologyFirst.
- Die Leitlinie ist in fünf Kapitel gegliedert, die die Grundprinzipien der Diagnostik und der immunmodulatorischen und symptomatischen Therapie der MS, der NMOSD und der MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen beschreiben.

Empfehlungen zur individuellen Immuntherapie der MS bei Kinderwunsch, in der Schwangerschaft und Stillzeit wurden in der Leitlinie aufgenommen bzw. aktualisiert. Außerdem werden erstmals Empfehlungen zu Besonderheiten bei der Behandlung von Älteren und Kindern/Jugendlichen gegeben.

- Eine neue Einteilung der MS-Immuntherapeutika in drei Wirksamkeitskategorien löst das bisherige Stufenschema der MS-Therapie ab. Die Kategorisierung orientiert sich an der in den jeweiligen Zulassungsstudien beobachteten Schubratenreduktion. Die Leitliniengruppe ist sich dabei bewusst, dass dieses Kriterium bezüglich der Aussagekraft für den individuellen Krankheitsverlauf Einschränkungen hat – ein besseres und standardisiert erfasstes Kriterium steht jedoch ansonsten nicht zur Verfügung.
- Als wesentliche Neuerung schlägt diese Leitlinie für die einzelnen Wirksamkeitskategorien Einstiegs-, Wechsel- und auch Ausstiegsszenarien vor. Die Leitlinie gibt konkrete Empfehlungen, ob und wann zu welcher immunmodulatorische Therapie zu raten ist.
- Seit 2018 konnten eine Reihe von Neuzulassungen das Behandlungsspektrum für verschiedene MS-Patientengruppen erweitern: So ist Fingolimod seit Dezember 2018 nun auch für die Behandlung von Jugendlichen sowie von Kindern ab zehn Jahren mit hochaktiven schubförmigen MS-Verlaufsformen zugelassen, die zuvor nur off-label behandelt werden konnten. Seit Januar 2020 steht mit Siponimod

eine neue Therapieoption für Patienten mit sekundär progredienter MS mit aktivem oder hochaktivem Krankheitsverlauf, nachgewiesen durch Schübe und MRT-Aktivität, zur Verfügung. Als dritter S1P-Rezeptormodulator wurde im Mai 2020 Ozanimod zur Behandlung der aktiven schubförmig-remittierenden MS zugelassen. Als erste Therapie zur Behandlung der frühen primär-progredienten MS erhielt im Februar 2018 Ocrelizumab die Marktzulassung, von der insbesondere jüngere Patienten profitieren. Das breite Angebot unterschiedlicher Immuntherapeutika erlaubt nun eine an den Krankheitsverlauf, die Krankheitsaktivität und das individuelle Risikoprofil angepasste Therapie der schubförmig verlaufenden MS.

Auch für die NMOSD wurde erstmals ein Medikament zugelassen: Eculizumab, ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, steht seit August 2019 zur Therapie der Aquaporin-4-Antikörper (AQP4-AK)-positiven NMOSD mit schubförmigem Krankheitsverlauf zur Verfügung.

Bezüglich spezifischer Unterschiede der in der Schweiz geltenden Zulassungen der genannten Medikamente sei auf den jeweils aktuellen Kommentar der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft verwiesen (zuletzt <https://doi.org/10.1177/2514183X18822073>).

VII. Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Diagnostik der MS

- Die Diagnose der MS wurde durch die Revision der McDonald-Kriterien erneut vereinfacht und erleichtert. Im Rahmen der Abklärung sollen MRT-Aufnahmen mit standardisierten Sequenzen und eine Liquoruntersuchung erfolgen. Weiterführende Laboruntersuchungen zur breiten Differenzialdiagnostik sind nur bei konkretem klinischem Verdacht notwendig.

Schubtherapie der MS

- Die Indikation zur Schubtherapie mittels Glukokortikosteroiden (GKS) soll in Abhängigkeit von der Schubschwere, Verträglichkeit und Wirksamkeit einer etwaigen früheren hochdosierten GKS-Therapie, Komorbiditäten und relativen Kontraindikationen gestellt werden. Therapiestandard ist primär die hochdosierte GKS-Behandlung mit intravenös applizierten Methylprednisolon; die orale Gabe kann aber eine Alternative sein.
- Bei anhaltendem behinderndem neurologischem Defizit kann eine Apheresetherapie bereits vor einer erneuten Hoch- oder Höchstdosis GKS-Behandlung erwogen werden, wenn die individuelle Situation des Patienten eine

ultrahochdosierte intravenöse GKS-Pulstherapie nicht zulässt oder der Patient bei einem vorausgehenden Schub bereits sehr gut auf eine Apheresebehandlung angesprochen hat.

Immuntherapie der schubförmigen MS

- Die große Zahl von Immuntherapeutika erlaubt zunehmend eine an den Krankheitsverlauf und das individuelle Risikoprofil angepasste Therapie der MS. Ziele der Immuntherapie sollen die Verhinderung bzw. Reduktion von klinischer Krankheitsaktivität und Erhalt der Lebensqualität sein. Ein weiteres Ziel sollte die Reduktion der per Kernspintomographie messbaren subklinischen Krankheitsaktivität sein. Vor Beginn einer Therapie sollen mit dem Patienten realistische Therapieziele vereinbart werden.
- Die Immuntherapie der MS sollte sich nach der Aktivität der Erkrankung richten („Treat to target“).
- Bei Patienten mit KIS oder MS soll eine Immuntherapie begonnen werden. Ein Zuwarten ohne Immuntherapie kann unter engmaschiger Überwachung des Verlaufs erwogen werden, wenn von einem milden Verlauf ausgegangen werden kann. Unbehandelten Patienten mit RRMS soll eine Immuntherapie angeboten werden, wenn mindestens ein klinisch objektivierbarer Schub oder MRT-Aktivität in einem Zeitraum von zwei vorausgegangenen Jahren nachweisbar war.
- Nach den Effekten auf die Reduktion der Schubrate sollen die Immuntherapeutika in 3 Kategorien eingeteilt werden: Wirksamkeitskategorie 1 (Beta-Interferone einschl. Peg-Interferon, Dimethylfumarat, Glatirameroide, Teriflunomid); Wirksamkeitskategorie 2 (Cladribin, Fingolimod, Ozanimod); Wirksamkeitskategorie 3 (Alemtuzumab, CD20-Antikörper [Ocrelizumab und Rituximab (off-label)], Natalizumab)
- Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 sind indiziert, sofern kein *wahrscheinlich hochaktiver* Verlauf vorliegt. Substanzen der Wirksamkeitskategorie 2 und 3 können bei therapienaiven Patienten erwogen werden, wenn ein *wahrscheinlich hochaktiver* Verlauf vorliegt.

Bei therapienaiven Patienten ist ein *wahrscheinlich hochaktiver* Verlauf anzunehmen, wenn (a) ein Schub zu einem schweren alltagsrelevanten Defizit nach Ausschöpfen der Schubtherapie geführt hat und/oder (b) bei schlechter Erholung von den ersten beiden Schüben und/oder (c) bei hoher Schubfrequenz und/oder (d) bei Erreichen eines EDSS ≥ 3.0 im ersten Jahr und/oder (e) bei Pyramidenbahnbeteiligung im ersten Krankheitsjahr.

- Bei Patienten, die unter einer Therapie mit Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 einen *entzündlich aktiven* Verlauf haben, soll, je nach

Ausmaß der Krankheitsaktivität, ein Wechsel auf eine Substanz der Wirksamkeitskategorie 2 oder 3 erfolgen.

Der Verlauf der MS ist als *entzündlich aktiv* einzustufen, wenn unter einer Immuntherapie (a) mind. ein klinisch eindeutig objektivierbarer Schub oder (b) ein klinischer Schub und mind. eine neue MS-typische Läsion in der MRT oder (c) bei schubfreien Patienten zu mind. zwei Zeitpunkten mind. eine neue MS-typische Läsion in der MRT in einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren nachweisbar sind.

- In der Wirksamkeitskategorie 3 sollten bei JCV- Antikörper-seropositiven Patienten, unabhängig von der Index-Höhe, CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Rituximab (off-label)) die Therapie der ersten Wahl sein.

Immuntherapie der progredienten MS

- Zur Behandlung der primär progredienten MS sollen nach der aktuellen Studienlage nur CD20-Antikörper ((Ocrelizumab, Rituximab (off-label))) eingesetzt werden.

Bei Patienten jenseits des 50. Lebensjahrs – insbesondere beim Fehlen von entzündlicher MRT Aktivität – sollte die Indikation für CD20-Antikörper bei PPMS sehr streng gestellt werden.

- Bei aktiver SPMS kann der Einsatz von Siponimod, Beta-Interferonen, Cladribin und CD20-Antikörpern erwogen werden. Junges Lebensalter, kurze Krankheitsdauer, geringer Behinderungsgrad, überlagerte Schübe oder rasche Zunahme der Behinderung und der Nachweis von entzündlicher Aktivität in der MRT stellen Argumente für eine Immuntherapie dar.

Therapiedauer und Therapieende

- Bei Patienten, die vor Einleiten der Immuntherapie eine geringe Krankheitsaktivität aufwiesen und unter der Therapie mit einem Medikament der Wirksamkeitskategorie 1 keine Krankheitsaktivität zeigen, kann bei entsprechendem Patientenwunsch nach einem Zeitraum von mindestens fünf Jahren eine Therapiepause erwogen werden.

Diagnostik und Therapie der NMOSD

- Die Diagnosestellung einer NMOSD soll gemäß der 2015 publizierten IPND-Kriterien erfolgen und eine Kategorisierung in „NMOSD mit AQP4-IgG-AK“ oder „NMOSD ohne AQP4-IgG-AK“ vorgenommen werden. Die Kategorie „unbekannter AK-Status“ soll vermieden werden.

- Da die NMOSD in der Regel mit wiederholten und oft schweren Erkrankungsschüben einhergeht, soll eine Immuntherapie bei sicherer Diagnose einer NMOSD bereits nach dem ersten Schub begonnen werden.
- Rituximab soll bei NMOSD-Patienten mit schwerem Schub (deutliche Beeinträchtigung oder inkomplette Remission trotz Schubtherapie) und bei jungen Patientinnen mit Kinderwunsch als Therapie der ersten Wahl eingesetzt werden.
- Eculizumab sollte bei Patienten mit AQP4-IgG-AK positiver schubförmiger NMOSD nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung unter Einbeziehung von Krankheitsaktivität und möglicher Therapiealternativen eingesetzt werden.

Diagnostik und Therapie der MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen

- Das serologische Screening auf MOG-IgG soll erfolgen bei Patienten mit AQP4-AK-negativer NMOSD, langstreckiger Myelitis (LETM), simultan bilateraler, rezidivierender oder steroidabhängiger Optikusneuritis, ätiologisch nicht anders zuzuordnender Hirnstammenzephalitis oder Enzephalitis und möglicher ADEM.
- Bei bestätigt nachweisbaren MOG-IgG-Antikörpern sollte in Abhängigkeit vom Schweregrad eine Rezidivprophylaxe mit intravenösen Immunglobulinen (bei Kindern erste Wahl) oder mit Immunsuppressiva, z. B. Azathioprin, Methotrexat, Mycophenolat Mofetil oder Rituximab erfolgen.

A Multiple Sklerose: Diagnose – Schubtherapie – Immuntherapie

A.1 Diagnose, Differenzialdiagnose, Prognose

A.1.1 Definition und Epidemiologie

Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste autoimmun vermittelte Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Sie führt zu multifokalen ZNS-Läsionen, die sich klinisch als Defizite in allen neurologischen Funktionssystemen äußern können, die episodisch auftreten (in „Schüben“) oder sich progredient entwickeln. In der schubförmigen Phase der Erkrankung scheint dem peripheren Immunkompartiment – insbesondere den Lymphozyten – eine entscheidende Bedeutung zuzukommen. In der progredienten Form wird das Voranschreiten der Erkrankung maßgeblich von Prozessen innerhalb des ZNS beeinflusst. Das periphere Immunkompartiment ist in dieser Phase für das Fortschreiten der Erkrankung nur noch von nachgeordneter Bedeutung (Hemmer et al. 2015).

In der Regel beginnt die Erkrankung zwischen dem 20. und dem 40. Lebensjahr; die Altersspanne reicht jedoch von der Kindheit bis in das höhere Erwachsenenalter. Frauen sind in der häufigsten Verlaufsform (schubförmig remittierende MS (RRMS)) zwei- bis dreimal häufiger als Männer betroffen.

Weltweit sind mehr als zwei Millionen Menschen an einer MS erkrankt (Browne et al. 2014). Gemäß aktuellen epidemiologischen Daten aus der vertragsärztlichen Versorgung litten in Deutschland 2015 ca. 220.000 bis 230.000 Menschen an MS, und jedes Jahr wird die Erkrankung bei 16 bis 18 pro 100.000 Versicherten neu diagnostiziert (Holstiege et al. 2017; Daltrozzo et al. 2018). Dabei war in den letzten Jahren eine deutliche Zunahme der Krankheitsprävalenz zu beobachten – für das Jahr 1997 wurde diese noch auf etwa 120.000 Betroffene in Deutschland geschätzt (Hein et al. 2000). Eine aktuelle Untersuchung an Versorgungsdaten aus Bayern prognostiziert auch für die kommenden Jahrzehnte weiter steigende Prävalenzen (Daltrozzo et al. 2018). Inwieweit diesem Anstieg eine tatsächliche Zunahme der Erkrankungen oder neue diagnostische Kriterien, die eine frühere Diagnose erlauben, zugrunde liegen, ist unklar.

A.1.2 Diagnose (s. Abbildung A1)

Für die Diagnose einer MS sind klinische Symptome und der Nachweis einer *zeitlichen* und *räumlichen* Dissemination (DIT (*dissemination in time*) und DIS (*dissemination in space*)) von Läsionen im ZNS notwendig. Die MS ist eine Ausschlussdiagnose. Voraussetzung ist also zusätzlich, dass sich keine bessere Erklärung (*no better*

explanation (Thompson et al. 2018)) für die Symptome oder paraklinischen Befunde des Betroffenen finden lässt.

Seit 2001 finden die sogenannten McDonald-Kriterien Anwendung, die es erlauben, die Diagnose einer MS entweder rein klinisch oder mithilfe paraklinischer Befunde ausreichend sicherstellen zu können. Dabei stehen Magnetresonanztomographie (MRT-)Kriterien im Vordergrund, die geeignet sind, bereits nach einem ersten klinischen Ereignis sowohl die räumliche als auch die zeitliche Dissemination

Abbildung A1: McDonald-Kriterien 2017 (Thompson et al. 2018)

Kriterien für die Diagnose einer schubförmigen MS:

Zahl der Schübe	objektive Läsionen	zusätzlich erforderliche Kriterien
2 oder mehr	2 oder mehr	keine
2 oder mehr	1	DIS: weiterer Schub mit objektiver Läsion oder DIS-MRT*
1	2 oder mehr	DIT: weiterer Schub oder DIT-MRT** oder OKB
1	1	DIS und DIT

DIS: räumliche Dissemination („dissemination in space“)

DIT: zeitliche Dissemination („dissemination in time“)

OKB: liquorspezifische oligoklonale Banden

*DIS-MRT: mind. eine T2-hyperintense Läsion[#] in mind. 2 von 4 Arealen^{##}:
periventrikulär, kortikal/juxtakortikal^{###}, infratentoriell, spinal

**DIT-MRT: simultaner Nachweis KM-aufnehmender und nicht KM-aufnehmender Läsionen[#]
 oder eine neue T2-hyperintense Läsion[#] in einem Folge-MRT

[#]symptomatische und asymptomatische Läsionen zählen gleichermaßen

^{##}sogenannte Swanton-Kriterien (verwendet seit McDonald-Kriterien 2010)

^{###}juxtakortikal: Läsion im Marklager, die den Kortex erreicht/berührt

Kriterien für die Diagnose einer primär progredienten MS:

Klinische Progression über *mindestens 1 Jahr* (prospektiv oder retrospektiv) und zwei der folgenden Kriterien:

- mind. eine T2-hyperintense Läsion[#] in mindestens einem der Areale *periventrikulär, kortikal/juxtakortikal* oder *infratentoriell*
- mind. zwei T2-hyperintense Läsionen[#] *spinal*
- Nachweis liquorspezifischer oligoklonaler Banden

[#]symptomatische und asymptomatische Läsionen zählen gleichermaßen

feststellen zu können. Diese MRT-Kriterien sind mehrfach überarbeitet und vereinfacht worden. Seit der letzten Überarbeitung der McDonald-Kriterien 2017 (Thompson et al. 2018) kann der Nachweis von liquorspezifischen oligoklonalen Banden den MRT-basierten Nachweis der zeitlichen Dissemination ersetzen.

A.1.3 Verlaufsformen

Traditionell werden die folgenden Verlaufsformen der MS unterschieden (Lublin et al. 1996):

- *Schubförmig remittierende MS (RRMS (relapsing-remitting MS))*: häufigste initiale Verlaufsform; charakterisiert durch Schübe mit kompletten oder auch inkompletten Remissionen der Symptome
- *Sekundär progrediente MS (SPMS (secondary progressive MS))*: entwickelt sich aus einer RRMS; charakterisiert durch Behinderungsprogression mit oder ohne aufgesetzte Schübe. Für die Dauer der Progression existiert keine einheitliche Definition; oft wird eine schubunabhängige Progressionsdauer von mindestens sechs bis zwölf Monaten gefordert (Plantone et al. 2016)
- *Primär progrediente MS (PPMS (primary progressive MS))*: von Beginn an Behinderungsprogression. Vereinzelt Schübe können vorkommen

Eine weitere Kategorie, die durch die McDonald-Kriterien eingeführt wurde, ist das

- *klinisch isolierte Syndrom (KIS)*: mutmaßlich erste klinische Manifestation einer MS; charakterisiert durch einen Schub mit einem neurologischen Defizit, das mit einer MS vereinbar ist, bei dem die Diagnose einer MS aber noch nicht gestellt werden kann, da das Kriterium der zeitlichen Dissemination nicht erfüllt ist (Lublin et al. 2014).

Zur Diagnose eines KIS muss aber die räumliche Dissemination von ZNS-Läsionen nachgewiesen sein. Eine isolierte Optikusneuritis oder eine isolierte Myelitis sind daher kein KIS, sofern die Kriterien der räumlichen Dissemination im MRT nicht erfüllt sind.

Nachdem in der aktuellen Version der McDonald-Kriterien von 2017 (Thompson et al. 2018) der Nachweis der zeitlichen Dissemination deutlich einfacher und damit die Diagnose der RRMS früher als zuvor zu stellen ist, hat das KIS als Diagnose anteilig deutlich abgenommen.

Entzündliche Ereignisse, bei denen die DIS- und die DIT-Kriterien nicht erfüllt sind und die nicht im Rahmen eines anderen Krankheitsbildes auftreten (z. B. NMOSD), werden als *Demyelinisierende Ereignisse unklarer Signifikanz* bezeichnet.

Die Einteilung der MS-Verlaufsformen wurde zuletzt 2013 überarbeitet (Lublin et al. 2014). Die bis dahin noch bestehende, wegen einer unscharfen Definition jedoch

kaum oder nur missverständlich gebräuchliche Kategorie einer sogenannten progredient schubförmigen MS (PRMS) wurde abgeschafft und die übrigen Verlaufsformen durch die Beschreibung von „Aktivität“ und „Progression“ weiter differenziert. Daraus ergeben sich neben dem klinisch isolierten Syndrom (KIS) die folgenden Verlaufstypen:

- Schubförmig remittierende MS (RRMS): *aktiv/nicht aktiv*
- Sekundär progrediente MS (SPMS): *aktiv und progredient/aktiv und nicht progredient/nicht aktiv und progredient/nicht aktiv und nicht progredient*
- Primär progrediente MS (PPMS): *aktiv und progredient/aktiv und nicht progredient/nicht aktiv und progredient/nicht aktiv und nicht progredient*

Dabei wird unter „Aktivität“ das Auftreten von Schüben und/oder MRT-Aktivität (KM-aufnehmende Läsionen oder neue oder sich vergrößernde T2-Läsionen) verstanden, unter „Progression“ eine schubunabhängige objektivierte Zunahme der Behinderung, jeweils bezogen auf einen definierten Zeitraum wie z. B. das vorausgehende Jahr (Lublin et al. 2014).

Für den Gebrauch dieser Leitlinie schlägt die Leitliniengruppe zusätzlich eine Definition für eine *wahrscheinlich hochaktive* Verlaufsform der MS bei therapienaiven Patienten mit schubförmiger MS vor (siehe Statement A28).

Eine weitere Kategorie ist das radiologisch isolierte Syndrom (RIS), bei dem es sich per definitionem nicht um eine Form der MS handelt. Es ist charakterisiert durch inzidentelle MRT-Befunde, die mit einer MS vereinbar sind, ohne dass klinisch oder anamnestisch MS-typische Symptome vorliegen. Nach Okuda (Okuda et al. 2009) werden zur Diagnose ovaläre, scharf umschriebene homogene T2-hyperintense Läsionen mit einem Durchmesser von mindestens 3 mm, die mindestens drei von vier Barkhof-Kriterien (≥ 1 KM-aufnehmende Läsion oder ≥ 9 T2-hyperintense Läsionen; ≥ 1 infratentorielle Läsion; ≥ 1 juxtakortikale Läsion; ≥ 3 periventrikuläre Läsionen) erfüllen, gefordert (siehe Empfehlung A21).

Aus arzneimittelregulatorischer Sicht wichtig ist zudem die Einteilung der MS-Verlaufsformen durch die *European Medicines Agency* (EMA) (EMA 2015). Sie unterscheidet in RMS („relapsing MS“: MS mit Schüben), SPMS und PPMS, wobei die RMS die RRMS und SPMS mit überlagerten Schüben (d. h. *aktive* SPMS) umfasst. Das KIS ist keine eigenständige Kategorie, sondern wird für einige Arzneimittel individuell substanzspezifisch definiert.

A.1.4 Prognose

Zur Frage der Prognose werden auch heute noch häufig Kohortenstudien aus den 1980er-Jahren herangezogen. In diesen Untersuchungen haben etwa 50 % aller

Patienten nach 15 Jahren einen Behinderungsgrad (EDSS) von mind. 6,0 erreicht, und es haben etwa 50 % aller RRMS-Patienten nach einem Krankheitsverlauf von ca. 20 Jahren eine SPMS entwickelt (Confavreux et al. 1980; Weinshenker et al. 1989). Neuere Kohortenuntersuchungen aus den 2010er-Jahren geben jedoch belastbare Hinweise auf eine inzwischen deutlich bessere Prognose (Tintoré et al. 2015; Bsteh et al. 2016; Cree et al. 2016). Laut diesen Studien erreichen zum Beispiel weniger als 10 % aller Patienten einen EDSS von 6,0 nach 10 bzw. 16 Jahren. In der Londoner KIS-Langzeitkohorte erreichten nach 30 Jahren weniger als 40 % der Patienten einen EDSS von 6,0 oder höher, obwohl weniger als 10 % der Patienten jemals eine Immuntherapie erhielten (Chung et al. 2020). Auch die alterskorrigierte MS-bedingte Mortalität ist in Deutschland zwischen 1990 und 2016 gesunken (GBD 2016). Die Ursachen für diese inzwischen bessere Prognose sind zum Teil, aber nicht ausschließlich in den verbesserten therapeutischen Möglichkeiten zu finden. Weitere Faktoren sind Verdünnungseffekte durch eine frühere und sensitivere Diagnosestellung und der davon möglicherweise unabhängige Umstand, dass die Krankheitsschwere der MS, gemessen an der jährlichen Schubrate unbehandelter Patienten, im Mittel in den letzten Jahren abgenommen hat (Sørensen et al. 2020). Insofern eignen sich pauschale Richtzahlen zur Krankheitsprogression für die individuelle Patientenberatung nicht.

Dies ist auch bei prognostischen Faktoren zu beachten. Die Zeit bis zum Erreichen eines EDSS von 4 ist als prognostisch relevant beschrieben. Als prognostisch ungünstige demographische Faktoren haben sich in vielen Untersuchungen das männliche Geschlecht und ein späterer Krankheitsbeginn gezeigt. Ein polysymptomatischer Krankheitsbeginn, motorische, zerebelläre oder Sphinktersymptome sowie inkomplett remittierende Schübe oder eine hohe Schubfrequenz zu Beginn gelten ebenfalls als ungünstig (Bergamaschi 2006; Le et al. 2020; Malpas et al. 2020). Ganz aktuelle Untersuchungen an großen Kohorten von Patienten mit einem KIS zeigen zudem, dass die in der MRT zum Zeitpunkt der Diagnose festzustellende Läsionslast und die Zunahme an Läsionen in der frühen Krankheitsphase mit dem EDSS korrelieren (Chung et al. 2020; Tintoré et al. 2020).

A.1.5 Differenzialdiagnosen

Die aktuellen McDonald-Kriterien (Thompson et al. 2018) erlauben es, die Diagnose einer MS früh zu stellen. Die zugrunde liegenden MRT-Befunde sind aber nicht krankheitsspezifisch, und mit der zunehmenden Vereinfachung der geforderten MRT-Befunde ist eine ansteigende Zahl falsch positiver Diagnosen zu erwarten. Eine Standardisierung der MRT-Bildgebung kann hier Abhilfe schaffen (Lukas et al. 2015; Rovira et al. 2015). Um die Spezifität der Diagnose zu gewährleisten, müssen außerdem mögliche Differenzialdiagnosen der MS entweder klinisch *per se* ausreichend unwahrscheinlich sein oder konsequent ausgeschlossen werden (Miller

et al. 2008; Solomon et al. 2016). Eine sorgfältige Anamnese und neurologische Untersuchung sind daher die Basis der diagnostischen Aufarbeitung – und die Liquoruntersuchung (Tumani et al. 2019) neben der MRT-Diagnostik ein wichtiger paraklinischer Befund.

Empfehlung A1 (starker Konsens): Es soll – mit Blick sowohl auf die Diagnose als auch auf die Differenzialdiagnostik – bei jedem Patienten mit Verdacht auf MS die folgende Diagnostik durchgeführt werden:

- Kraniale MRT (Sequenzen: FLAIR axial und sagittal oder 3D isotrop, T2-gewichtet axial oder 3D isotrop, T1-gewichtet vor und nach Kontrastmittel. Schichtdicke maximal 3 mm; *In-plane*-Auflösung maximal 1 x 1 mm)
- Spinale MRT (Sequenzen: T2-gewichtet sagittal und axial über das gesamte Myelon, T1-gewichtet sagittal vor und nach Kontrastmittel. Schichtdicke maximal 3 mm sagittal bzw. 5 mm axial; *In-plane*-Auflösung sagittal maximal 0,75 x 0,75 mm, axial maximal 0,5 x 0,5 mm)
- Liquoruntersuchung (Zellzahl und Differenzialzellbild, Laktat, Albumin- und Ig-Quotienten nach Reiber, Untersuchung auf liquorspezifische oligoklonale Banden (OKB))
- Borrelien- und Lues-Serologie (im Serum, bei positivem Befund auch im Liquor)

Empfehlung A2 (Konsens): Außerdem kann die Untersuchung auf eine intrathekale Bildung von Antikörpern gegen Masern-, Röteln- und Varizella-Zoster-Viren (MRZ-Reaktion) erwogen werden.

- Elektrophysiologische Untersuchungsmethoden (insbes. visuell evozierte Potenziale (VEP)) können vor allem für die Differenzialdiagnostik erwogen werden

Darüber hinaus ist ein standardmäßig zu untersuchendes „Laborpanel“ nicht notwendig (Becker et al. 2017).

Empfehlung A3 (Konsens): Eine ergänzende laborchemische oder zusatzdiagnostische Abklärung soll aber immer dann durchgeführt werden, wenn es Hinweise auf mögliche Differenzialdiagnosen gibt, z. B.:

- Auffälligkeiten in der Liquordiagnostik: keine oligoklonalen Banden im Liquor; Pleozytose > 50/µl, ausgeprägte Schrankenstörung, intrathekale IgA-Synthese:
 - DD u. a. virale oder bakterielle Infektionen; andere (systemische) Autoimmunerkrankungen (s. a. Kapitel E: NMOSD, MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen); vaskuläre Genese
- Auffälligkeiten in der MRT: raumfordernde Läsionen, konfluierende Marklagerläsionen bei Erstmanifestation, fokale Atrophien (Balken, Kleinhirn), Basalganglien-Läsionen, meningeales Enhancement, transverse Myelitis, Hinterstrangläsionen:
 - DD u. a. demyelinisierende oder granulomatöse Erkrankungen, virale Enzephalitiden, leukodystrophie/neurogenetische Erkrankungen, degenerative ZNS-Erkrankungen, nutritiv-toxische Erkrankungen, Meningeosis neoplastica
- Demographische und anamnestische Auffälligkeiten: höheres Alter bei Erstmanifestation (> 55. Lj.), positive Anamnese für Systemerkrankungen (Augen, Ohren, Lunge, Herz, Niere, peripheres Nervensystem, Skelett), Immundefizienz, relevantes kardiovaskuläres Risikoprofil, positive Familienanamnese für (neuro-)genetische Erkrankungen, spezielle Ernährung oder Resorptionsstörungen, Medikamentenanamnese (z. B. TNF-alpha-Inhibitoren, Checkpoint-Inhibitoren):
 - DD u. a. vaskuläre Erkrankungen, rheumatologische Erkrankungen, genetische Erkrankungen, metabolisch-toxische Erkrankungen, (opportunistische) Infektionen
- Klinische Auffälligkeiten: zeitlicher Verlauf (z. B. schlagartiger Beginn oder persistierende Kontrastmittelaufnahme in Läsionen), begleitende Allgemeinsymptome (z. B. Fieber, B-Symptome), ungewöhnliche Symptome (anhaltende Kopfschmerzen, epileptischer Anfall, Haut-/Schleimhautveränderungen, Gelenkbeschwerden, Hirnnervenbefall, Meningismus):
 - DD u. a. entzündliche/infektiöse Erkrankungen, vaskuläre Erkrankungen, Tumore
- Topologische Auffälligkeiten: beidseitige Optikusneuritis, langstreckige Myelitis, Hirnstammsyndrome:
 - DD z. B. andere entzündliche Erkrankungen (z. B. NMOSD),

vaskuläre/toxische/infektiöse Erkrankungen.

A.2 MS-Schubtherapie

A.2.1 Definition eines MS-Schubs

Ein MS-Schub ist definiert als das Auftreten neuer oder eine Reaktivierung bereits zuvor aufgetretener neurologischer Defizite, die subjektiv berichtet oder durch die Untersuchung objektiviert werden können und die

- a. mindestens 24 Stunden anhalten und
- b. mit einem Intervall von > 30 Tagen zum Beginn vorausgegangener Schübe auftreten und
- c. nicht durch Änderungen der Körpertemperatur (Uhthoff-Phänomen) oder im Rahmen von z. B. Infektionen und nicht durch eine anderweitige physische oder organische Ursache hervorgerufen sind (Polman et al. 2011).

Typischerweise präsentiert sich ein Schub als Optikusneuritis, fokal supratentorielles oder zerebelläres oder Hirnstammsyndrom oder eine inkomplette Myelitis. Es kann aber auch zu atypischen Präsentationen kommen, wie z. B. neuropsychiatrischen Symptomen, isolierten neurokognitiven Symptomen einschließlich einer isolierten Fatigue, epileptischen Anfällen, unspezifischen Enzephalopathien/Kopfschmerzen (Thompson et al. 2018).

Einzelne, wenige Sekunden oder Minuten andauernde paroxysmale Episoden (wie z. B. tonische Spasmen, Trigeminalneuralgie) werden definitionsgemäß nicht als Schub eingeordnet. Fortgesetzte Episoden dieser Art über eine Dauer von mehr als 24 Stunden können jedoch als Schub angesehen werden (Polman et al. 2011).

A.2.2 Therapie des MS-Schubs

A.2.2.1 Therapie mit Glukokortikosteroiden

Die Behandlung des MS-Schubs mit Methylprednisolon (MP) gilt als etablierter Therapiestandard (Grauer et al. 2001; Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group 2008), auch wenn hierfür nur wenige aussagekräftige Studien vorliegen (siehe Tabelle A1). In einem Cochrane-Review wurden randomisierte und doppelblinde kontrollierte Studien mit Glukokortikosteroiden (GKS) oder ACTH gegen Plazebo bei akuten MS-Schüben, die bis 2013 publiziert wurden, verglichen (Citerro et al. 2013). Demnach wurden zwischen 1961 und 1998 sechs Studien durchgeführt, in denen insgesamt 377 Patienten (199 GKS, 178 Plazebo) randomisiert wurden. In vier Studien wurde Methylprednisolon (MP) (140 Patienten) und in zwei Studien ACTH (237 Patienten) untersucht. MP und ACTH wirkten sich günstig auf eine Besserung von Schüben innerhalb der ersten fünf Behandlungswochen aus. Nicht belegt werden

konnte, dass neue Schübe oder eine Zunahme der Langzeitbehinderung verhindert werden. Indirekte Vergleiche fanden eine bessere Wirkung von MP als ACTH. Der Abstand (weniger oder mehr als zwei Wochen) zwischen Schubbeginn und Randomisierung war nicht prädiktiv für das Ansprechen.

In einer größeren Studie bei Patienten mit Optikusneuritis als möglicher Erstmanifestation einer MS wurde der Effekt einer hoch dosierten GKS-Therapie gegen eine niedriger dosierte orale Therapie oder Plazebo untersucht; nur 6 % der Patienten hatten bereits die Diagnose einer MS (Beck et al. 1992). Bezüglich des Kontrastsehens und des Gesichtsfelds (primäre Endpunkte) sowie des Visus (sekundärer Endpunkt) erholte sich die Hochdosis-Gruppe schneller als die Plazebogruppe (Differenz am größten an Tag 4 und 15). Nach Ablauf von sechs Monaten zeigte sich zwischen den Therapiegruppen bezüglich des Visus kein signifikanter Unterschied; Gesichtsfeld und Kontrastempfindlichkeit sowie das Farbsehen in der hoch dosiert behandelten Patientengruppe waren aber besser.

Das Risiko, eine definitive MS zu entwickeln, war bei Patienten mit hoch dosierter GKS-Therapie im Vergleich zu einer niedrig dosierten oder Plazebothherapie nicht geringer (Beck et al. 1993 und 1995). Ebenso wenig zeigte sich ein Effekt auf das funktionelle Ergebnis nach drei und fünf Jahren (Beck et al. 1995; Optic Neuritis Study Group 1997).

Die Wahl des GKS-Präparats

Methylprednisolon hat den Vorteil einer geringeren mineralokortikoiden Wirkung bei höherer Rezeptoraffinität und besserer Liquorgängigkeit als Prednisolon (Übersicht in Grauer et al. 2001).

Der am meisten in Studien (s. Tabelle A1) verwendete GKS-Wirkstoff war Methylprednisolon, vergleichende Studien zu verschiedenen Wirkstoffen bei der Therapie von Schüben existieren nicht.

Empfehlung A4 (Konsens): Die Indikation zur Schubtherapie mittels Glukokortikosteroiden (GKS) soll in Abhängigkeit von der Schubschwere (Auswirkung auf den Gesamt-EDSS oder Scores der einzelnen funktionellen Systeme oder die Lebensqualität beeinträchtigende Symptome), Verträglichkeit und Wirksamkeit einer etwaigen früheren hoch dosierten GKS-Therapie, Komorbiditäten und relativen Kontraindikationen gestellt werden. Therapiestandard ist primär die hoch dosierte GKS-Behandlung.

Empfehlung A5 (Konsens): Eine GKS-Therapie sollte möglichst bald nach Beginn der klinischen Symptomatik mit Methylprednisolon in einer Dosis von 500–1.000 mg/Tag über 3–5 Tage begonnen werden.

Zur Frage, ob Dosierungen größer als 1.000 mg/d MP wirksamer sind oder ob eine höher dosierte Therapie nach Versagen einer Standarddosis einen zusätzlichen Nutzen bringt, gibt es keine ausreichende Evidenz. Eine orale Therapie mit 625 mg/d MP war einer Dosis von 1.250 mg/d (jeweils über 3 Tage) nicht unterlegen (Hervas-Garcia et al. 2019).

Unzureichende Daten gibt es für das orale Ausschleichen einer hoch dosierten GKS-Therapie, für das in einer Studie kein zusätzlicher Effekt gezeigt werden konnte (Perunal et al. 2008).

Hoch dosierte orale versus intravenöse Therapie

Eine Cochrane-Analyse aus dem Jahr 2012 konnte in den fünf berücksichtigten Studien (215 Patienten) hinsichtlich klinischer (Schubrückbildung nach vier Wochen), radiologischer (Kontrastmittelaufnahme) und pharmakologischer Endpunkte keine signifikanten Unterschiede zwischen oraler und intravenöser Gabe zeigen (Burton et al. 2012). Nur drei Studien untersuchten eine EDSS-Veränderung nach vier Wochen, zwei Studien untersuchten MRT-Parameter. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine Metaanalyse aus dem Jahr 2017 (Liu et al. 2017). Nicht berücksichtigte weitere randomisierte Studien bei MS bzw. Optikusneuritis sind in Tabelle A1 aufgeführt. Auch in diesen Studien fand sich kein Vorteil einer i. v. gegenüber einer oralen Gabe. Sicherheit und Verträglichkeit waren vergleichbar. Anders als MP i. v. ist orales MP nicht speziell für die Schubtherapie bei MS zugelassen, jedoch für Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden bedürfen. Außerdem ist zu beachten, dass MP in Deutschland als zugelassene Fertigarznei nur in einer maximalen Dosis von 40 mg/Tablette erhältlich ist.

Nebenwirkungen

In der Optikusneuritis-Studie waren bei den mit intravenösen GKS behandelten Patienten folgende Nebenwirkungen signifikant häufiger: Schlafstörungen, leichte Stimmungsänderungen, Magenverstimmungen, Gesichtsrötung, Gewichtszunahme (Beck et al. 1992). Bei oral mit GKS behandelten Patienten zeigte eine Cochrane-Analyse mehr Geschmacksstörungen (oral 26/45, i. v. 15/44 Patienten) und einen Trend zu mehr Stimmungsschwankungen (oral 13/24, i. v. 7/24) (Burton et al. 2012),

die Studie von Le Page et al. mehr Schlafstörungen (oral 77/100, i. v. 63/99) (Le Page et al. 2015).

Weitere Nebenwirkungen von GKS und daraus resultierende Kontraindikationen für eine GKS-Therapie sind dem Qualitätshandbuch des KKNMS (Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose 2020) zu entnehmen.

Statement A6 (Konsens): Eine i. v.-Applikation von GKS zur Schubtherapie ist der derzeit klinisch etablierte Standard.

Eine Evidenz für Über- oder Unterlegenheit von oralen versus intravenösen GKS existiert nicht.

Statement A7 (Konsens): Eine orale Hochdosis-GKS-Therapie ist daher eine Alternative zur intravenösen Applikation.

Praktische Aspekte in der Durchführung

Empfehlung A8 (Konsens): Vor Beginn einer Schubtherapie sollen folgende Untersuchungen erfolgen:

- Neurologische Untersuchung mit bestmöglicher Quantifizierung der Defizite (u. a. EDSS)
- Ausschluss eines Infekts (klinisch, laborchemisch) als mögliche Erklärung der Symptomatik (Uhthoff-Phänomen) bzw. Kontraindikation für eine GKS-Therapie
- Blutzuckerspiegel, Elektrolyte
- MRT-Diagnostik bei unklarer klinischer Situation
- Schwangerschaftstest bei unklarem Status

Empfehlung A9 (Konsens):

- Die Patienten sollen über mögliche Nebenwirkungen aufgeklärt werden
- GKS sollten in einer Dosis am Morgen gegeben werden, um das Auftreten von Schlafstörungen zu reduzieren

- Blutdruck, Blutzucker und Serumelektrolyte sollen unter und nach der Therapie engmaschig kontrolliert werden

Ob Hochdosis-GKS im ambulanten oder stationären Setting gegeben werden, sollte in Abhängigkeit von der Schubschwere, den Komorbiditäten und der Verträglichkeit früherer Therapien entschieden werden.

Empfehlungen zu weiteren Aspekten der praktischen Durchführung sind dem Qualitätshandbuch des KKNMS (Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose 2020) zu entnehmen.

Bewertung des Therapieeffekts/Eskalation der Therapie

Empfehlung A10 (Konsens): Bei unzureichendem Effekt einer GKS-Therapie und anhaltendem alltagsrelevantem neurologischem Defizit in der standardisierten neurologischen Untersuchung bzw. die Lebensqualität beeinträchtigenden Symptomen soll eine Eskalation der Schubtherapie erfolgen.

Empfehlung A11 (starker Konsens): Für die Eskalation der Schubtherapie kann eine erneute hoch dosierte MP-Therapie mit bis zu 2.000 mg/d über 3–5 Tage erwogen werden, hinsichtlich klinischer Endpunkte gibt es hierfür jedoch keine Evidenz. Je nach Schwere und Dauer der Symptome kann alternativ bzw. konsekutiv die Durchführung einer Plasmapherese oder Immunadsorption erwogen werden.

A.2.2.2 Plasmapherese/Immunadsorption

Als Therapieeskalation einer auf GKS nicht ausreichend ansprechenden Schubsymptomatik hat sich die Apherese-Therapie mittels Plasmapherese (PE) bzw. Immunadsorption (IA) etabliert, ohne dass solide kontrollierte Studiendaten vorliegen. Zu deren Wirksamkeit existieren vor allem retrospektive Kohortenstudien. Die publizierten Ansprechraten von bis zu > 70 % (Trebst et al. 2009; Ehler et al. 2015) müssen aufgrund fehlender kontrollierter Studien mit Vorsicht interpretiert werden. Die bisher publizierten Klasse-I-Evidenz-Studien sind wegen der nur geringen Patientenzahlen mit zum Teil heterogenen Krankheitsbildern sowie der Begleittherapien nur wenig aussagefähig (Weiner et al. 1989; Weinshenker et al. 1999).

Auch wenn ein früher Einsatz der PE/IA pathophysiologisch sinnvoll erscheint und in älteren retrospektiven Studien ein früher Therapiebeginn innerhalb von etwa sechs bis acht Wochen nach Schubbeginn ein Prädiktor für einen positiven Effekt war (Weinshenker et al. 1999; Keegan et al. 2002), konnte eine klare Korrelation zwischen dem Zeitpunkt der Therapie ab Symptombeginn und Therapieansprechen in neueren, ebenfalls nicht randomisierten Arbeiten nicht gezeigt werden (Trebst et al. 2009; Correia et al. 2018).

Ein unzureichendes oder fehlendes Ansprechen einer Schubsymptomatik auf GKS mit der Notwendigkeit einer PE schließt ein positives Ansprechen auf GKS bei einem weiteren Schub nicht aus (Ehler et al. 2017). Ob bei nicht ausreichendem Ansprechen von Schüben zunächst auf eine höher dosierte GKS-Dosis oder direkt auf eine PE/IA eskaliert werden soll, ist noch unklar. In einer retrospektiven Studie an 193 Fällen, die als Eskalationstherapie entweder eine PE (n = 66) oder eine Zweitgabe Steroide (n = 127) erhielten, war die PE effektiver als eine höher dosierte GKS-Therapie (Pfeuffer et al. 2019).

Vergleicht man die beiden Apherese-Verfahren miteinander, so war in einer randomisierten Studie an 61 Patienten die IA der PE bzgl. des primären Endpunkts (*MS Functional Composite (MSFC)*, siehe Anhang (A.4.)) nach 4 Wochen überlegen (Response-Rate 86,7 % versus 76,7 %) (Dorst et al. 2019). Es existiert aber trotz dieser Daten derzeit keine ausreichende Evidenz, dass eines der Verfahren (PE versus IA) überlegen ist. Bei der überwiegenden Anzahl der retrospektiven Studien wurde die PE eingesetzt. Vorteil der IA ist, dass nur selektiv Immunglobulin G entfernt wird und daher kein Fremdeiweiß substituiert werden muss.

Nebenwirkungen und Komplikationen (Kaplan et al. 2012) der PE/IA sind dem Qualitätshandbuch des KKNMS (Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose 2020) zu entnehmen.

Empfehlung A12 (Konsens): Bei anhaltendem behinderndem neurologischem Defizit in der standardisierten neurologischen Untersuchung bzw. die Lebensqualität beeinträchtigenden Symptomen nach Abschluss der GKS-Pulstherapie oder bei unter GKS-Therapie progressiven besonders schweren Schüben sollte eine PE bzw. IA durchgeführt werden. Die Entscheidung soll individuell nach Verfügbarkeit und individuellen Patientenfaktoren getroffen werden. Pathophysiologisch orientiert sollte eine PE/IA in den ersten sechs bis acht Wochen nach Schubbeginn erfolgen, für den bestmöglichen Zeitraum existiert jedoch keine Evidenz. Eine PE/IA soll in darauf spezialisierten MS-Zentren durchgeführt werden, sie bedarf einer Aufklärung des Patienten in schriftlicher Form.

Empfehlung A13 (starker Konsens): Eine PE- oder IA-Behandlung kann bereits zu einem früheren Zeitpunkt erwogen werden, insbesondere wenn die individuelle Situation des Patienten eine ultrahoch dosierte intravenöse GKS-Pulstherapie nicht ermöglicht oder der Patient bei einem vorausgehenden Schub bereits sehr gut auf eine PE/IA angesprochen hat.

Tabelle A1: Schubbehandlung mit Steroiden

Studie	Design (Qualität)	Patientenzahl	Patientencharakteristika	Intervention	Zielparameter	Ergebnis
Beck et al. ¹	Randomisiert, Verblindung für p. o., nicht i. v. Therapie (+)	457 ✓ i. v. MP: 151 ✓ Prednison p. o.: 156 ✓ Plazebo: 150	Optikusneuritis ≤ 8 d (6 % mit MS-Diagnose bei Studieneinschluss)	<ul style="list-style-type: none"> MP 250 mg alle 6 h für 3 d, dann Prednison p. o. 1 mg/kg KG 11 d, Ausschleichen p. o. 3 d Prednison p. o. 1 mg/kg KG 14 d, Ausschleichen p. o. 3 d Plazebo p. o. 	<u>Primärer Endpunkt:</u> Gesichtsfeld, Kontrastempfindlichkeit <u>Sekundärer Endpunkt:</u> Visus, Farbsehen ✓ d4, d15, Monat 6, 12 und dann jährlich	<u>i. v. MP versus Plazebo: (ARR/RRR)</u> <ul style="list-style-type: none"> Kontrastempfindlichkeit: d30 9 %/10 %; d180 7 %/15 % Gesichtsfeld: d30 30 %/38 %; d180 6 %/24 % Visus: d30 9 %/11 %; d180 5 %/11 % nach 6 Monaten Gesichtsfeld, Kontrastempfindlichkeit, Farbsehen signifikant gebessert, nicht Visus <u>p. o. Prednison versus Plazebo:</u> <ul style="list-style-type: none"> kein Unterschied
Oliveri et al. ²	Randomisiert, doppelblind (+++)	29 ✓ 2 g MP: 14 ✓ 0,5 g MP: 15	RRMS Schub ≤ 2 Wochen, ≥ 1 Gd+-Läsion	<ul style="list-style-type: none"> i. v. MP 2 g/d für 5 d i. v. MP 0,5 g/d für 5d, aufgeteilt auf 2 Gaben (8 und 16 Uhr) 	<u>Primärer Endpunkt:</u> Anzahl Gd+-Läsionen kranial und zervikal, EDSS: Baseline, d7, d15, d30 und d60	<u>innerhalb Therapiegruppen:</u> <ul style="list-style-type: none"> EDSS-Reduktion signifikant bis d60, Reduktion Gd+-Läsionen für MP 2 g/d signifikant bis d60, für MP 0,5 g/d bis d30 <u>MP 2 g/d vs. 0,5 g/d: (ARR/RRR)</u> <ul style="list-style-type: none"> Reduktion Gd+-Läsionen nach d30 (25 %/57 %) und d60 (36 %/52 %) signifikant, EDSS nicht signifikant
Ramo-Tello et al. ³	Doppelblind, randomisiert, Plazebo-kontrolliert, double-dummy (+++)	49 ✓ p. o.: 25 ✓ i. v.: 24	RRMS Schub < 15 d	<ul style="list-style-type: none"> p. o. MP 1,25 g/d für 3 d (12 Kapseln à 100 mg und 1 Kapsel à 50 mg; für Studie hergestellt) i. v.-MP 1 g/d für 3 d 	<u>Primärer Endpunkt:</u> Nicht-Unterlegenheit bzgl. EDSS-Verbesserung nach 4 Wochen, Zahl/Volumen aktiver u. neuer od. größenprogredienter T2-Läsionen nach 4 Wochen; erneute EDSS-Beurteilung nach 12 Wochen	<u>p. o. MP versus i. v. MP:</u> <ul style="list-style-type: none"> Nicht-Unterlegenheit nach 4 Wochen keine Unterschiede bzgl. MRT-Parameter kein Unterschied bzgl. EDSS nach 12 Wochen NW ohne signifikante Unterschiede

Studie	Design (Qualität)	Patientenzahl	Patientencharakteristika	Intervention	Zielparameter	Ergebnis
COPOUSEP ⁴	Doppelblind, randomisiert, Plazebo-kontrolliert, double-dummy (+++)	199 ✓ p. o.: 100 ✓ i. v.: 99	RRMS Schub < 15 d	<ul style="list-style-type: none"> p. o. MP 1 g/d für 3 d (10 Kapseln à 100 mg/d; für Studie hergestellt) i. v. MP 1 g/d für 3 d 	Primärer Endpunkt: Nicht-Unterlegenheit bzgl. Verbesserung um ≥ 1 Punkt des am meisten betroffenen FS nach 28 Tagen ohne erneute GKS-Therapie	<u>p. o. MP versus i.v. MP</u> <ul style="list-style-type: none"> Nicht-Unterlegenheit nach 4 Wochen NW bis d28: Schlaflosigkeit bei p. o. MP häufiger
Morrow et al. ⁵	einfachblind (Pat. nicht verblindet), randomisiert; 6 Monate (++)	55 ✓ p. o.: 22 ✓ i. v. 23 RRMS ✓ p. o.: 6 ✓ i. v.: 7	Optikusneuritis innerhalb 14 d; bester korrigierter Visus ≤ 20/40	<ul style="list-style-type: none"> p. o. Prednison 1,25 g/d (25 Tabletten à 50 mg/d) für 3 d i. v. MP 1 g/d für 3 d 	Primärer Endpunkt: Verbesserung VEP P100-Latenz nach 6 Monaten	<ul style="list-style-type: none"> Keine signifikanten Unterschiede NW ohne signifikanten Unterschied
Hervás-García et al. ⁶	Randomisiert, doppelblind; EDSS bis 90 Tage (+++)	55 ✓ MP 1,25 g: 23 ✓ MP 625 mg: 22	RRMS EDSS 0–5,0 (vor Schub), mäßiger bis schwerer Schub < 15 d	<ul style="list-style-type: none"> p. o. MP 1,25 g (12 Kapseln à 100 mg, 1 Kapsel à 50 mg) für 3 d p. o. MP 625 mg (6 Kapseln à 100 mg, 1 Kapsel à 25 mg) für 3 d 	Primärer Endpunkt: Nicht-Unterlegenheit der niedrigeren Dosis bzgl. EDSS-Verbesserung an d30	<u>625 mg versus 1,25 g MP:</u> <ul style="list-style-type: none"> Nicht-Unterlegenheit bzgl. EDSS-Verbesserung am d30 NW ohne signifikanten Unterschied

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

Abkürzungen: (ARR) absolute Risiko-Reduktion; (d) Tag; (Pat) Patient (m/w); (EDSS) Expanded Disability Status Scale; (FS) Functional System Score; (i. v.) intravenös; (KG) Körpergewicht; (MP) Methylprednisolon; (NW) Nebenwirkungen; (p. o.) per os; (RRMS) relapsing-remitting MS; (RRR) relative Risiko-Reduktion; (vs.) versus

- 1 Beck R W, Cleary P A, Anderson M M Jr. et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med*, 1992. 326:581-588.
- 2 Oliveri R L, Valentino P, Russo C et al. Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS: a clinical and MRI study. *Neurology*, 1998. 50:1833-1836.
- 3 Ramo-Tello C, Grau-Lopez L, Tintore M et al. A randomized clinical trial of oral versus intravenous methylprednisolone for relapse of MS. *Mult Scler*, 2014. 20:717-725.
- 4 Le Page E, Veillard D, Laplaud D A et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*, 2015. 386:974-981.
- 5 Morrow S A, Fraser J A, Day C et al. Effect of treating acute optic neuritis with bioequivalent oral vs intravenous corticosteroids: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*, 2018. 75(6):690-696.
- 6 Hervas-Garcia J V, Ramio-Torrenta L, Brieva-Ruiz L et al. Comparison of two high doses of oral methylprednisolone for multiple sclerosis relapses: a pilot, multicentre, randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Eur J Neurol*, 2019. 26:525-532.

A.3 Immuntherapie, Behandlungsschema und Therapieentscheidungen

A.3.1 Allgemeine Überlegungen zur Immuntherapie

Von den Ergebnissen der großen Therapiestudien lassen sich einige Grundprinzipien zum Einsatz von MS-Immuntherapeutika ableiten. Prinzipiell sind die Effekte von Immuntherapeutika auf die entzündlichen Vorgänge größer, je früher diese im Krankheitsverlauf eingesetzt werden (Hemmer et al. 2014). Die Effekte auf Schubraten, durch Schübe verursachte Behinderungsprogression oder MRT-Parameter im Studienzeitraum sind somit am größten bei schubförmig verlaufender MS und nur noch gering bis marginal bei Patienten mit primär oder *nicht aktiver* sekundär progredienter MS (Bates et al. 2011). Ein weiterer eng mit der Krankheitsdauer verknüpfter Parameter für die Wirksamkeit von Immuntherapeutika stellt das Alter der Patienten dar. Metaanalysen haben ergeben, dass die Wirksamkeit von Immuntherapeutika mit zunehmendem Alter abnimmt (Weidemann et al. 2017). Im Einklang mit dieser Analyse zeigen sich stärkere Effekte der Immuntherapeutika bei Kindern und jungen Erwachsenen (Citris et al. 2015; Gärtner et al. 2018). Im Gegensatz zur abnehmenden Wirksamkeit steigt das Risiko von Infektionen und Neoplasien im Alter im Rahmen der Immunseneszenz an (Kline et al. 2016; Pawelec et al. 2017).

Hinsichtlich des Einsatzes von Immuntherapeutika bei der MS ist weiterhin zu bedenken, dass alle zugelassenen Substanzen nur über einen Zeitraum von zwei bis drei Jahren im Rahmen randomisierter, Plazebo- oder mit aktiver Substanz kontrollierter Studien untersucht wurden (Gerardi et al. 2018). Allerdings deuten große Registerstudien, die für die meisten Substanzen vorliegen, darauf hin, dass Immuntherapeutika über diesen Zeitraum hinaus wirksam sind. Auch scheint es unter pathophysiologischen Aspekten plausibel, dass die konsequente Prävention entzündlicher Läsionen im ZNS positive Effekte auf den Langzeitverlauf hat.

Weiterhin ist zu beachten, dass sich die Diagnosekriterien im Laufe der letzten zwei Jahrzehnte stark geändert haben, sodass die in vielen Studien untersuchten Patientenkollektive nicht mehr mit heutigen KIS- oder MS-Patientengruppen vergleichbar sind. Auch zeigte sich über die letzten Jahrzehnte, bei aller individuellen Variabilität der Krankheitsverläufe, eine zunehmend bessere Prognose für neu diagnostizierte KIS- und MS-Patienten, sodass Vergleiche mit historischen Patientenkollektiven kaum möglich sind. Leider fehlen bis heute verlässliche Marker zur individuellen Vorhersage des Langzeitverlaufs, auch wenn klinische, MRT- und Liquorparameter durchaus zur prognostischen Stratifizierung beitragen können

(Tintoré et al. 2015). Weiterhin fehlen bisher Prädiktoren für das individuelle Ansprechen auf eine spezifische Immuntherapie.

Vor dem Hintergrund des immer breiter werdenden Immuntherapie-Spektrums mit zu erwartenden weiteren Neuzulassungen von Medikamenten und neuen Informationen, z. B. zu aufgetretenen Nebenwirkungen und Sicherheitsaspekten (rezent) zugelassener Präparate, ist eine kritische Auseinandersetzung mit den verfügbaren Daten hochrelevant. Mit der zeitlichen Dynamik dieser Prozesse werden auch Informationen innerhalb dieser Leitlinie möglicherweise partiell rasch „veraltet“ und eine Neubewertung mit aktualisierten Informationen erforderlich sein. Um der Leserschaft dieser Leitlinie eine Hilfestellung hierzu zu geben, haben wir einige allgemeine Aspekte zur Einordnung von Studiendaten und zur Klärung von Begrifflichkeiten im Anhang „Begriffsdefinitionen“ (A.4.) zusammengestellt.

Das Dilemma der unzureichenden Definitionen der entzündlichen Aktivität

Die Einteilung der MS-Verlaufsformen nach Lublin unterscheidet bezüglich der entzündlichen Aktivität lediglich aktiv von nicht aktiv, festgemacht am Auftreten von Schüben und/oder MRT-Aktivität. Zulassungsstudien mit Immuntherapeutika zur Behandlung der RMS schlossen grundsätzlich Patienten mit entzündlicher Aktivität ein, selektierten jedoch ganz überwiegend nicht nach klinischen Konstellationen wie z. B. Therapieversagen unter Vorbehandlungen, Ausmaß der Behinderungsprogression oder möglichen Prädiktoren des Erkrankungsverlaufs.

Unabhängige Therapieoptimierungsstudien nach der Zulassung, die Evidenz für Therapieentscheidungen in speziellen Behandlungssituationen generieren könnten, wurden für die MS-Immuntherapeutika nicht aufgelegt. Infolge höherer Sicherheitsrisiken nahmen die Zulassungsbehörden für einige Präparate Anwendungseinschränkungen auf Subgruppen mit messbar höherer Krankheitsaktivität vor, die sie als „hochaktiv“ bezeichneten, ohne dass für diese Subgruppen eigene Studien durchgeführt worden waren. Die Definitionen von „hochaktiv“ in den Fachinformationen unterscheiden sich von Präparat zu Präparat, sind teilweise unkonkret und messen dem Surrogatparameter MRT-Aktivität einen sehr hohen Stellenwert zu. Trotz seiner Unschärfe und fehlenden Evidenz ist der Begriff in alltägliche Versorgungsentscheidungen eingegangen und unterliegt dem Ermessensspielraum der Neurologen.

In der vorliegenden Leitlinie wurde versucht, einen nach Krankheitsschwere differenzierten und nachvollziehbaren Therapiealgorithmus für die Immuntherapie der schubförmigen MS einzuführen. Dieser Algorithmus berücksichtigt das Ausmaß der Krankheitsaktivität; eine Definition für einen hochaktiven Verlauf wird jedoch nur für therapienaive Patienten vorgenommen.

Als Richtschnur für die behandelnden Neurologen, die betroffenen Patienten und

gesundheitspolitische Entscheidungsgremien wie den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wäre eine allgemeingültige Definition von „hochaktiv“ in der Leitlinie zwar wünschenswert gewesen. Die Daten- und Studienlage lässt eine solche verbindliche Eingruppierung jedoch (noch) nicht zu.

A.3.2 Behandlungsschema und konkretes Vorgehen

A.3.2.1 Ziel und Indikation

Die zur Verfügung stehenden Immuntherapeutika können die MS nicht heilen, aber ihren Verlauf modifizieren. Die Indikationsstellung zur Therapie und die Wahl des Therapeutikums unterliegen daher immer einer Abwägung zwischen mutmaßlich resultierendem Nutzen (unter Berücksichtigung der aus (Zulassungs-)Studien bekannten Wirksamkeitsdaten) und Risiken (kurz- und langfristige Verträglichkeit und Sicherheit) (Lucchetta et al. 2019) bzw. Belastungen.

Zudem ist der Krankheitsverlauf der MS variabel. Kohortenstudien belegen dabei einerseits einen langfristigen Nutzen einer frühen Immuntherapie nach Diagnosestellung (Sørensen et al. 2020), zeigen aber andererseits auch, dass ein Teil der Patienten mit KIS und MS auch ohne Immuntherapie einen eher milden Verlauf (geringe Krankheitsaktivität, wenige und milde Schubereignisse ohne relevante Beeinträchtigung körperlicher Funktionen) entwickeln kann (Reynders et al. 2017; Chung et al. 2020).

Vor diesem Hintergrund präzisiert die Leitliniengruppe die europäischen *ECTRIMS/EAN-Leitlinien zur pharmakologischen Therapie der MS* (Montalban et al. 2018) mit folgenden Empfehlungen:

Empfehlung A14 (Konsens): Ziele der Immuntherapie sollen die Verhinderung bzw. Reduktion von klinischer Krankheitsaktivität (Schübe und Krankheitsprogression) und der Erhalt der Lebensqualität sein. Ein weiteres Ziel sollte die Reduktion der per Magnetresonanztomographie messbaren subklinischen Krankheitsaktivität sein. Vor Beginn einer Therapie sollen mit dem Patienten realistische Therapieziele vereinbart werden.

Empfehlung A15 (starker Konsens): Beim Einsatz der Immuntherapeutika sollen neben den zu erwartenden Therapieeffekten immer auch Verträglichkeit, Sicherheit und schwerwiegende Nebenwirkungen/Komplikationen adressiert

werden. Vor- und Nachteile einer Immuntherapie sollen mit dem Patienten ausführlich diskutiert werden.

Die Erfordernisse an eine gesetzeskonforme Aufklärung über medizinische Maßnahmen, ohne die die Einwilligung von Patienten nicht gültig ist, sind im §630e des BGB festgelegt. Die Anforderungen an ein Aufklärungsgespräch über die Immuntherapien bei MS sind aufgrund therapeutischer Unsicherheiten und potenziell schwerwiegender Therapiefolgen sehr hoch. Medizinethisch ist es geboten, eine Therapie im Einzelfall nur dann zu verabreichen, wenn der individuelle Patient einen potenziellen Nutzen zu erwarten hat, der das potentielle Nebenwirkungsrisiko übersteigt. Risiken, die durch Nebenwirkungen, Spätfolgen oder Rebound-Phänomene nach dem Absetzen der Immuntherapie entstehen können, sind ein genauso selbstverständlicher Teil des Aufklärungsgesprächs vor dem Start einer Immuntherapie, wie der zu erwartende Nutzen bzw. mögliche Schaden durch Therapieverzicht. Auf diese Weise sollen Patienten in die Lage versetzt werden, nach einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung eine informierte Entscheidung gemäß ihren persönlichen Präferenzen zu treffen.

Empfehlung A16 (Konsens): Bei Patienten mit KIS oder MS soll eine Immuntherapie begonnen werden. Ein Zuwarten ohne Immuntherapie kann unter engmaschiger Überwachung des Verlaufs nach Diskussion mit dem Betroffenen bei Patienten mit KIS oder MS erwogen werden, wenn aus der initialen Präsentation und/oder im zeitlichen Verlauf eher von einem milden Verlauf ausgegangen werden kann. Hierbei sollten die Schwere des ersten Schubes, dessen Rückbildung, Anzahl der Schübe im Verlauf, MRT-Parameter (Läsionslast, Aktivität) und Liquorparameter in die Entscheidung einbezogen werden.

Bei Patienten mit KIS ist zu beachten, dass nur einige Beta-Interferone und die Glatirameroide für die Behandlung zugelassen sind. Ansonsten folgt die Therapie der schubförmigen MS.

A.3.2.2 Einteilung der Immuntherapeutika

Die Immuntherapeutika unterscheiden sich in ihrer Wirkstärke. In den Zulassungsstudien wurden in erster Linie die Effekte der Immuntherapeutika auf entzündliche Aktivität in einem Therapiezeitraum von zwei Jahren gezeigt. Es ist anzunehmen, dass eine innerhalb von zwei Jahren auftretende Verschlechterung

neurologischer Funktionen gerade in der Frühphase der MS oder beim KIS nicht Ausdruck einer sekundären Progression ist, sondern eine durch die Schubaktivität verursachte Behinderungszunahme (Lublin et al. 2014; Koch-Hendriksen et al. 2019; *aber auch*: Kappos et al. 2020).

Entsprechend kann für den Vergleich der Immuntherapeutika die Reduktion der Schubrate als primärer Parameter für eine Kategorisierung der Substanzen im Hinblick auf die Therapie der RRMS verwendet werden.²

Statement A17 (Konsens): Anhand ihrer relativen Reduktion der entzündlichen Aktivität (Schubrate, MRT-Aktivität, schubbedingte Progression) lassen sich die Immuntherapeutika nach drei Wirksamkeitskategorien unterscheiden.

Empfehlung A18 (starker Konsens): Nach den Effekten auf die Reduktion der Schubrate sollen die Immuntherapeutika in drei Kategorien eingeteilt werden:

- Wirksamkeitskategorie 1 (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Plazebo von 30–50 %): Beta-Interferone einschl. Peg-Interferon, Dimethylfumarat (kombinierte Analyse der Zulassungsstudien), Glatirameroide, Teriflunomid
- Wirksamkeitskategorie 2 (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Plazebo von 50–60 %): Cladribin, Fingolimod, Ozanimod
- Wirksamkeitskategorie 3 (Reduktion der Schubrate um > 60 % im Vergleich zu Plazebo oder > 40 % im Vergleich zu Substanzen der Kategorie 1: Alemtuzumab, CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Rituximab³), Natalizumab

Diese Einteilung dient als praktische Hilfestellung und reflektiert die Erfahrung der Autoren. Es gibt keine kontrollierten Vergleichsstudien zwischen allen Präparaten, und nicht alle Studien unterstützen diese Einteilung. In der Regel ist die Rate schwerer Nebenwirkungen bei Therapeutika der Wirksamkeitskategorie 1 niedriger als bei Substanzen der Wirksamkeitskategorien 2 und 3. Dies trifft allerdings nicht unbedingt auch für die Verträglichkeit im Alltag zu, die für Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 durchaus schlechter sein kann als für Substanzen anderer Gruppen.

² Bitte beachten: Die Wirksamkeitskategorien bedeuten keine feste Zuordnung zu einer Therapiesequenz.

³ off-label

Vor dem Hintergrund der zahlreichen zur Verfügung stehenden Alternativen können außerdem einzelne Immuntherapeutika aufgrund einer aus der heutigen Sicht unzureichenden Studienqualität und/oder besonderer Sicherheitsrisiken generell als Reservepräparate bezeichnet oder als nicht wirksam eingeordnet werden:

Empfehlung A19 (Konsens): Mitoxantron soll wegen seiner schlechten Studienlage und der hohen Toxizität nur als Reservemedikament für Ausnahmefälle eingesetzt werden. Azathioprin, das in seiner Wirksamkeit allenfalls der Wirksamkeitskategorie 1 zuzuordnen ist, sollte ebenfalls wegen der schlechten Studienlage nur in Ausnahmefällen zum Einsatz kommen, z. B. bei Patienten mit einer Zweiterkrankung, die mit dem Medikament gut behandelbar ist (z. B. Morbus Crohn, Myasthenia gravis). Intravenöse Immunglobuline (Ivlg) sollen bei Patienten nicht mehr zur verlaufsmodifizierenden Therapie der MS angewendet werden.⁴

A.3.2.3 Therapieindikationen bei einem *Demyelinisierenden Ereignis unklarer Signifikanz* und RIS (s. Abbildung A2)

Therapieindikation bei einem *Demyelinisierenden Ereignis unklarer Signifikanz*

Empfehlung A20 (Konsens): Bei einem ersten Schubereignis, bei dem die DIS- und DIT-Kriterien nicht erfüllt sind, d. h. die Diagnose eines KIS oder einer RRMS nicht zu stellen ist (z. B. isolierte Optikusneuritis, isolierte Myelitis), sollte eine immuntherapeutische Behandlung nur in Ausnahmefällen erfolgen.

Therapieindikation beim RIS

Beim radiologisch isolierten Syndrom (RIS) liegen inzidentell MRT-Befunde vor, die mit einer MS vereinbar sind, ohne dass klinisch oder anamnestisch MS-typische Symptome bestehen oder jemals aufgetreten sind. Die Diagnose eines KIS oder einer MS ist also nicht zu stellen.

In einer aktuellen multizentrischen großen RIS-Kohorte (n = 451) entwickelten 51 % der Patienten ein erstes klinisches Ereignis im Verlauf von zehn Jahren. Als Risikofaktoren ließen sich Alter (< 37 J.), oligoklonale Banden im Liquor, infratentorielle und spinale Läsionen identifizieren; bei Vorliegen aller vier Faktoren stieg das Risiko für eine Konversion auf 87 % (Lebrun et al. 2019). Derzeit gibt es

⁴ Zur Anwendung in der Schwangerschaft siehe Kapitel „C1“

jedoch noch keine Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die einen Nutzen bzw. die Sicherheit und Verträglichkeit/Adhärenz einer langfristigen Primärprophylaxe mit Immuntherapeutika beim RIS belegen. Auch ist kein immuntherapeutisches Präparat für den Einsatz beim RIS zugelassen.

Empfehlung A21 (Konsens): Für die Diagnose eines RIS sollten die Barkhof-Kriterien⁵ angewandt werden.

Empfehlung A22 (Konsens): Selbst bei Verwendung der Barkhof-MRT-Kriterien sollte bei Patienten mit neu diagnostiziertem RIS keine Immuntherapie begonnen werden. Bei Patienten mit RIS, bei denen OKB im Liquor nachweisbar sind und in MRT-Verlaufsuntersuchungen wiederholt MS-typische neue Läsionen nachgewiesen werden, kann jedoch eine *off-label* Immuntherapie mit einer Substanz aus der Wirksamkeitskategorie 1 erwogen werden. Der Patient soll vor Beginn einer solchen Immuntherapie darüber aufgeklärt werden, dass keine Evidenz und keine Zulassung für den Einsatz von Immuntherapeutika beim RIS vorliegen.

A.3.2.4 Therapieentscheidungen bei schubförmiger MS (RRMS) (s. Abbildung A2)

Therapiebeginn

Empfehlung A23 (Konsens): Die Immuntherapie der RRMS sollte sich nach der Aktivität der Erkrankung (unter Berücksichtigung von Schubfrequenz, Schubschwere, Ansprechen auf Schubtherapie, Krankheitsprogression und MRT-Befunden) richten.

Empfehlung A24 (Konsens): Unbehandelten Patienten mit RRMS soll eine Immuntherapie angeboten werden, wenn

- mindestens ein klinisch objektivierbarer Schub *oder*

⁵ mind. 3 der 4 folgenden Kriterien: ≥ 1 KM-aufnehmende Läsion oder ≥ 9 T2-hyperintense Läsionen; ≥ 1 infratentorielle Läsion; ≥ 1 juxtakortikale Läsion; ≥ 3 periventrikuläre Läsionen

- MRT-Aktivität

in einem Zeitraum von zwei⁶ vorausgegangenen Jahren nachweisbar war.

- Junges Lebensalter
- ein polysymptomatischer Beginn
- eine schlechte Rückbildung des Schubs
- eine hohe Läsionslast
- spinale oder infratentorielle Läsionen
- eine quantitative intrathekale Immunglobulinsynthese (IgG oder IgM)

stellen Argumente für das Einleiten einer Immuntherapie nach dem ersten Schub dar.

Empfehlung A25 (Konsens): Wegen der geringeren Langzeitsicherheitsrisiken, insbesondere für Beta-Interferone und Glatirameroide, sollten zu Beginn in der Regel Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 eingesetzt werden, sofern kein *wahrscheinlich hochaktiver* Verlauf vorliegt.

In der Wirksamkeitskategorie 1 gibt es hinsichtlich der Wirksamkeit keine Empfehlung für eine Präferenz.

Empfehlung A26 (starker Konsens): Die Wahl des Medikaments in der Wirkstoffkategorie 1 soll sich in erster Linie nach den Nebenwirkungen und den Präferenzen/Komorbiditäten des Patienten richten.

Empfehlung A27 (Konsens): Teriflunomid sollte wegen seines teratogenen Potenzials und ausreichend sicherer Alternativen zurückhaltend bei Patientinnen eingesetzt werden, bei denen noch ein Kinderwunsch besteht.

Bei Patienten mit aggressivem Krankheitsverlauf bzw. Patienten mit hohem Risiko für eine Behinderungsprogression wird eine frühzeitige hocheffektive Therapie

⁶ circa

gefordert – eindeutige Kriterien für die Feststellung eines aggressiven Verlaufes liegen jedoch bis heute nicht vor (Arrambide et al. 2020; Iacobaeus et al. 2020).

In Anlehnung an die Ergebnisse der 2018 *ECTRIMS Focused Workshop Group* zum Thema aggressiv verlaufende MS (Iacobaeus et al. 2020) schlägt die Leitliniengruppe folgende Kriterien vor:

Statement A28 (Konsens): Bei *therapienaiven* Patienten ist eine MS bei folgenden klinischen Charakteristika *als wahrscheinlich hochaktiv* einzustufen:

- wenn ein Schub zu einem schweren alltagsrelevanten Defizit nach Ausschöpfen der Schubtherapie geführt hat und/oder
- bei schlechter Erholung von den ersten beiden Schüben und/oder
- bei hoher Schubfrequenz: ≥ 3 in den ersten zwei⁷ Jahren oder ≥ 2 im ersten⁷ Jahr nach Krankheitsbeginn und/oder
- bei EDSS $\geq 3,0$ im ersten⁷ Jahr und/oder
- bei Pyramidenbahnbeteiligung im ersten⁷ Krankheitsjahr

Für diese wahrscheinlich hochaktiven Patienten gilt:

Empfehlung A29 (Konsens): Der Beginn einer Immuntherapie mit Substanzen der Wirksamkeitskategorie 2 (Fingolimod, Cladribin, Ozanimod) oder 3 (Natalizumab, CD20-Antikörper) soll *therapienaiven* Patienten angeboten werden, wenn ein *wahrscheinlich hochaktiver* Verlauf vorliegt.⁸

Die MRT allein, ohne ein klinisches Kriterium, ist nicht ausreichend, um einen wahrscheinlich hochaktiven Verlauf mit den sich daraus ergebenden Konsequenzen zu definieren. Bei Vorliegen eines der o. g. klinischen Kriterien kann eine MRT, die hohe Aktivität bzw. Läsionen zeigt, die mit einer ungünstigen Prognose assoziiert sein können (hohe T₂-Läsionslast, \geq zwei kontrastmittel-aufnehmende Läsionen, infratentorielle/spinale Läsionen), jedoch ein wichtiges zusätzliches Kriterium bei der Auswahl der Primärtherapie sein.

Neben dieser am konkreten Bedarf orientierten Auswahl des

⁷ circa

⁸ Zu beachten: Je nach Substanz kann es sich dabei um einen Off-label Use handeln.

Immuntherapeutikums („*Treat to target*“) wird in den letzten Jahren auch vermehrt der primäre Einsatz hochaktiver Substanzen als Standard der Therapie bei allen Patienten in frühen Krankheitsphasen diskutiert (Induktionstherapie, „*hit hard and early*“) (Ontaneda et al. 2019; Derfuss et al. 2020; Stankiewicz & Weiner 2020). Diese Strategie stützt sich auf einige große Kohortenstudien der letzten Jahre (Brown et al. 2019; Harding et al. 2019; He et al. 2020), die jedoch vor allem aufgrund ihres retrospektiven (nicht randomisierten) Designs kritisch zu diskutieren sind. Ergebnisse aus zwei großen prospektiven randomisierten Studien (DELIVER-MS⁹, TREAT-MS¹⁰), die die Effekte einer frühen intensivierten Immuntherapie untersuchen, werden nicht vor 2023 vorliegen.

Verlaufsuntersuchungen und Therapieanpassung

Um die Therapie der MS individuell optimieren zu können, sind klinische und apparative Verlaufsuntersuchungen notwendig. Bei der MRT-Diagnostik ist zu beachten, dass sich Gadolinium-haltige Kontrastmittel im Gehirn ablagern können. Auch wenn die langfristigen Folgen dieser Ablagerungen bisher nicht bekannt sind, sollte der Informationsgewinn aus der Kontrastmittelgabe (selbst bei der Anwendung sogenannter zyklischer Kontrastmittel) gegen ein daraus möglicherweise resultierendes Gesundheitsrisiko abgewogen werden (Lukas et al. 2016).

Empfehlung A30 (Konsens): Bei unbehandelten, neu diagnostizierten Patienten mit RMS sollte nach 6 Monaten und dann alle 12 Monate eine klinische und MRT-gestützte Verlaufskontrolle zur Beurteilung der Krankheitsaktivität erfolgen. Bei MRT-Verlaufsuntersuchungen kann auf die Gabe von Gadolinium-haltigem Kontrastmittel verzichtet werden^{11,12}.

Das Auftreten von klinischer oder MRT-Aktivität beim bisher unbehandelten Patienten stellt ein Argument für das Einleiten einer Immuntherapie dar.

⁹ DELIVER-MS: Determining the effectiveness of early intensive versus escalation approaches for RRMS (NCT03535298)

¹⁰ TREAT-MS: Traditional versus early aggressive therapy for multiple sclerosis trial (NCT03500328)

¹¹ Die Gabe von Gadolinium-haltigem Kontrastmittel kann aber z. B. im Rahmen einer (erneuten) Differenzialdiagnostik indiziert sein.

¹² zu den technischen Standards der MRT siehe Empfehlung A1

Empfehlung A31 (starker Konsens): Bei behandelten RMS-Patienten sollten nach Einleiten der Therapie oder nach Wechsel des Medikaments regelmäßige (z. B. alle drei bis sechs Monate) klinische Kontrollen erfolgen. Zusätzlich sollten MRT-Kontrollen¹² sechs Monate und 18 Monate nach Therapiestart erfolgen. Anschließend sollte die Frequenz von MRT-Kontrolluntersuchungen abhängig gemacht werden vom Verlauf der Erkrankung und dem Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Bei MRT-Kontrolluntersuchungen sollte kein Kontrastmittel gegeben werden.

Da die volle Wirksamkeit der Immuntherapeutika mehrheitlich erst nach Monaten einsetzt (Roos et al. 2020), stellt die Verlaufskontrolle im sechsten Monat nach Therapiebeginn den Ausgangsbefund für weitere Therapieentscheidungen dar. Um beurteilen zu können, ob eine Änderung der laufenden Therapie notwendig ist, ist der Nachweis klinischer oder MRT-Aktivität nach diesem Zeitpunkt entscheidend. Dabei zeigt jegliche klinische oder MRT-Aktivität an, dass die Erkrankung weiterhin *entzündlich aktiv* ist. Mit Blick auf eine etwaige Therapieänderung ist dies jedoch enger zu fassen:

Statement A32 (starker Konsens): Der Verlauf der RMS ist als *entzündlich aktiv* einzustufen, wenn bei behandelten Patienten zu einem Zeitpunkt nach dem sechsten Monat nach dem Beginn einer Immuntherapie

- mindestens ein klinisch eindeutig objektiver Schub oder
- ein klinischer Schub und ≥ 1 neue MS-typische Läsion¹³ in der MRT oder
- zu mindestens zwei Zeitpunkten ≥ 1 neue MS-typische Läsion¹³ in der MRT in einem Zeitraum von bis zu zwei¹⁴ Jahren nachweisbar sind.

Empfehlung A33 (Konsens): Bei Patienten, die unter einer Therapie mit Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 einen *entzündlich aktiven* Verlauf haben, soll, je nach Ausmaß der Krankheitsaktivität, ein Wechsel auf eine Substanz der Wirksamkeitskategorie 2 oder 3 erfolgen. Wie auch bei Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 sollen bei den Wirksamkeitskategorien 2 und 3 patientenspezifische individuelle Aspekte (u. a. Nebenwirkungen, Art der

¹³ juxtakortikal/kortikal, periventrikulär, infratentoriell oder spinal, mind. 3 mm Durchmesser

¹⁴ circa

Applikation, Monitoring, Wirkdauer, Komorbiditäten) bei der Wahl des Medikaments berücksichtigt werden. Ein Wechsel innerhalb der Substanzen der Kategorie 1 oder auf ein höher dosiertes Beta-Interferon sollte nur erwogen werden, wenn patientenindividuelle Gründe gegen einen Wechsel in die Kategorie 2/3 sprechen.

Für den Wechsel auf eine Substanz der Wirksamkeitskategorie 3 sprechen neben hoher Schub- und MRT-Aktivität polysymptomatische Schubereignisse und inkomplette Rückbildung der Schübe.

Neben der Strategie einer kontinuierlichen adaptiven immunmodulatorischen Therapie wurden in den letzten Jahren auch Medikamente entwickelt, die, als Induktionstherapie angewendet, breit immunoablativ wirken (Sørensen & Sellebjerg 2019; Lünemann et al. 2020):

Statement A34 (Konsens): Die gepulst durchgeführten Therapien mit Alemtuzumab und Cladribin verfolgen das Ziel der Immunrestitution, die zu einer langfristigen Stabilität der Erkrankung ohne weitere Immuntherapie nach Applikation der zugelassenen Therapiezyklen führen soll.

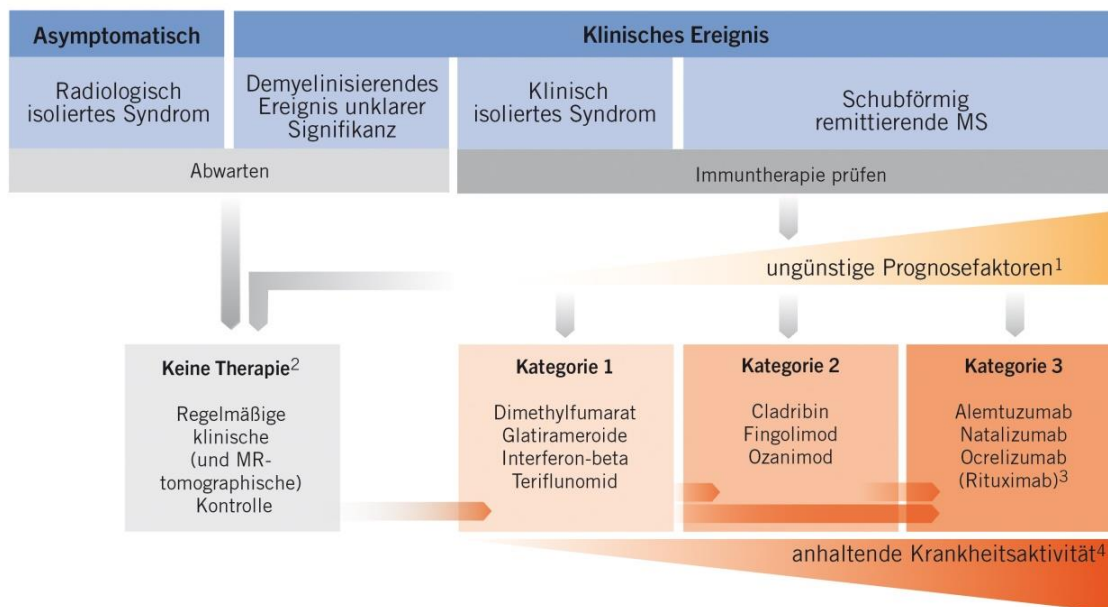
Dieses Therapieziel wird von einem Teil der Patienten erreicht. Kontrollierte prospektive Studien, die Therapiestrategien bei erneutem Auftreten von Krankheitsaktivität vor sowie nach Ausschöpfen der zugelassenen Therapiezyklen untersuchen, existieren nicht. Das Langzeitrisiko der Substanzen ist noch nicht ausreichend bekannt.

Insgesamt kann daher bislang noch keine Aussage darüber getroffen werden, ob eine gepulste Therapiestrategie einer Dauertherapie überlegen ist.

Immuntherapeutika der Wirksamkeitskategorien 2 und 3

Bei allen Medikamenten der Wirksamkeitskategorie 2 sind hinsichtlich der Verhütung bzw. der Familienplanung besondere Sicherheitsaspekte zu beachten. Zudem besteht nach Einnahme von Cladribin eine deutlich längere biologische Wirksamkeit, als durch die transiente Lymphopenie dokumentiert werden kann. Dies bringt den Vorteil der kurzen Therapieperioden, jedoch auch den Nachteil einer fehlenden Reversibilität mit sich, welche bei Auftreten erneuter Krankheitsaktivität oder ungeplanter Schwangerschaft problematisch sein kann. Weiterhin sind Umstellungsszenarien und Konzepte für Anschlusstherapien bisher nur begrenzt untersucht.

Abbildung A2: Therapiealgorithmus bei Erstinstellung/Eskalation (A20–25, 28, 29, 32, 33)



¹ Junges Lebensalter und/oder (u./o.) polysymptomatischer Beginn u./o. schlechte Rückbildung des Schubs u./o. hohe Läsionslast u./o. spinale/infratentorielle Läsionen u./o. quantitative intrathekale Immunglobulinsynthese (IgG und IgM) stellen Argumente für das Einleiten einer Immuntherapie nach dem ersten Schub dar (siehe Erläuterung zu A24).

Therapienaive Patienten sind als *wahrscheinlich hochaktiv* einzustufen, wenn ein Schub zu einem schweren alltagsrelevanten Defizit nach Ausschöpfen der Schubtherapie geführt hat u./o. bei schlechter Erholung von den ersten beiden Schüben u./o. bei hoher Schubfrequenz (≥ 3 in den ersten 2 Jahren oder ≥ 2 im ersten Jahr nach Krankheitsbeginn) u./o. bei EDSS $\geq 3,0$ im ersten Jahr u./o. bei Pyramidenbahnbeteiligung im ersten Krankheitsjahr (A28). Die MRT allein ist nicht ausreichend, um einen wahrscheinlich hochaktiven Verlauf zu definieren. Bei Vorliegen eines klinischen Kriteriums kann eine MRT mit hoher T2-Läsionslast u./o. ≥ 2 kontrastmittelaufnehmenden Läsionen u./o. infratentoriellen/spinalen Läsionen jedoch ein wichtiges zusätzliches Kriterium bei der Auswahl der Primärtherapie sein.

² Argumente für eine Immuntherapie bei RIS sind: OKB-Positivität und wiederholte entzündliche Aktivität in der MRT (A22).

³ off-label

⁴ Als Zeichen von anhaltender Krankheitsaktivität unter Immuntherapie können folgende Faktoren gelten: ≥ 1 klinisch objektiverbarer Schub oder 1 Schub und ≥ 1 neue MS-typische Läsion im MRT oder zu ≥ 2 Zeitpunkten ≥ 1 neue MS-typische Läsion im MRT. (A32)

Medikamente in den Kategorien 1–3 sind alphabetisch gelistet, nicht nach einer Priorität.

Die S1P-Rezeptor-Modulatoren haben dagegen eine kurze pharmakologische Halbwertszeit. Als Nachteil ist aber – mutmaßlich als Klasseneffekt – die Gefahr einer überschießenden Wiederkehr von Erkrankungsaktivität („rebound“) zu nennen, was für eine etwaig erforderliche Therapieumstellung gleichermaßen problematisch sein kann.

Empfehlung A35 (Konsens): Bei der Auswahl eines Medikaments aus der Kategorie 2 soll in Diskussion mit dem Patienten eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Für die Medikamente der Wirksamkeitskategorie 3 sind Sicherheitsaspekte zu beachten, hier in erster Linie die Gefahr einer therapieassoziierten *progressiven multifokalen Leukenzephalopathie* (PML) unter Natalizumab und komplikativer Verläufe nach einer Therapie mit Alemtuzumab. Die Therapie mit CD20-Antikörpern birgt v. a. das Risiko infektiöser Komplikationen, insbesondere bei therapieassoziiierter Hypogammaglobulinämie. Ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer PML ist für MS-Patienten unter Therapie mit CD20-Antikörpern bisher jedoch nicht bekannt. Bei Natalizumab ist im Falle eines Absetzens bei Therapieumstellung zusätzlich eine mögliche überschießende Wiederkehr von Erkrankungsaktivität („rebound“) zu bedenken.

Empfehlung A36 (starker Konsens): Zur Festlegung der Präferenz in Wirksamkeitskategorie 3 soll vor Therapiebeginn der JCV-Antikörperstatus bestimmt werden.

Empfehlung A37 (starker Konsens): Bei JCV-Antikörper-seronegativen Patienten soll bei der Auswahl eines Medikaments der Kategorie 3 in Diskussion mit dem Patienten eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung zwischen Natalizumab und einem CD20-Antikörper (Ocrelizumab oder Rituximab¹⁵) erfolgen.

Je nach Studie zeigen pro Jahr ca. 10 % aller JCV-Antikörper-negativen Patienten unter Natalizumab eine Serokonversion (Schwab et al. 2018) und damit ein stark ansteigendes PML-Risiko.

¹⁵ off-label

Empfehlung A38 (starker Konsens): Bereits vor Beginn der Therapie mit Natalizumab soll der Patient über die Möglichkeit der Serokonversion und die Risiken im Kontext einer dann möglicherweise notwendigen Therapieumstellung aufgeklärt werden.

Empfehlung A39 (starker Konsens): Patienten mit negativem JCV-Antikörperstatus sollen unter Therapie mit Natalizumab regelmäßig klinisch, serologisch (Statuskontrolle alle sechs Monate) und in der cMRT (jährlich) überwacht werden.

Empfehlung A40 (Konsens): Unter Therapie mit Natalizumab soll nach JCV-Serokonversion (Index $\geq 0,9$) eine zeitnahe Umstellung auf eine andere Substanz erfolgen. Bei einer Therapiedauer von unter 24 Monaten soll dies spätestens nach 24 Monaten Gesamttherapiedauer erfolgen. Bei JCV-Serokonversion mit einem Index von $< 0,9$ kann eine Weiterführung der Natalizumab-Therapie auch über eine Gesamtdauer von mehr als 24 Monaten unter engmaschiger Kontrolle des JCV-Antikörperindex erwogen werden, solange der Index unter 0,9 bleibt. Wenn die Behandlung nach mehr als 24 Monaten trotz positivem Anti-JCV-Antikörper-Test und Abwägung von Behandlungsalternativen fortgeführt wird, sollen die zerebralen MRT-Kontrollen mindestens halbjährlich erfolgen.

Empfehlung A41 (Konsens): Eine Fortsetzung der Therapie mit Natalizumab nach JCV-Serokonversion (Index $\geq 0,9$) mit einem verlängerten Dosierungsintervall, z. B. sechswöchentlich, sollte nicht erfolgen, da die Wirksamkeit dieses Dosierungsschemas und das PML-Risiko sich noch in Untersuchung befinden und aktuell hierzu keine Zulassung besteht. Die Therapieumstellungsoptionen sollen mit dem Patienten unter den in den vorgenannten Empfehlungen genannten Aspekten diskutiert werden.

Die inzwischen vorliegenden Langzeitsicherheitsdaten zu Rituximab und mit Einschränkungen zu Ocrelizumab (Hauser et al. 2020; Wolinsky et al. 2020; Chisari et

al. 2021) deuten auf ein besseres Sicherheitsprofil dieser Substanzen im Vergleich zu Alemtuzumab und Natalizumab bei JCV-Antikörper-positiven Patienten hin.

Empfehlung A42 (Konsens): Bei JCV-Antikörper-seropositiven Patienten, unabhängig von der Index-Höhe, sollten CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Rituximab¹⁶) in der Wirksamkeitskategorie 3 die Therapie der ersten Wahl sein.

Empfehlung A43: Bei JCV-Antikörper-positiven Patienten (Index $\geq 1,5$) soll Natalizumab nur in Ausnahmefällen und max. 24 Monate lang verabreicht werden (**starker Konsens**). Bei JCV-Antikörper-positiven Patienten (Index $\geq 0,9$, $< 1,5$) sollte Natalizumab nur in Ausnahmefällen und max. 24 Monate lang verabreicht werden (**starker Konsens**). Bei JCV-Antikörper-positiven Patienten mit einem Index von $< 0,9$ kann eine Therapie mit Natalizumab über mehr als 24 Monate erwogen werden, wenn der Einsatz von CD20-Antikörpern nicht möglich ist (**Konsens**).

Alemtuzumab stellt erhebliche Anforderungen an das Monitoring während der Therapie und in den mindestens vier Jahren nach der letzten Verabreichung. Unter oder unmittelbar nach der Gabe von Alemtuzumab wurden vermehrt zerebrovaskuläre Komplikationen beobachtet. Außerdem treten unter und nach der Behandlung häufig sekundäre Autoimmunerkrankungen und opportunistische Infektionen auf. Diese Nebenwirkungen können durch Prophylaxe (z. B. Aciclovir) z. T. vermieden oder bei frühzeitigem Erkennen effizient behandelt werden, weshalb regelmäßige klinische, bildgebende und Laborkontrollen unverzichtbar sind.

Empfehlung A44 (starker Konsens): In der Wirksamkeitskategorie 3 sollte Alemtuzumab nur noch zum Einsatz kommen, wenn eine Therapie mit Natalizumab oder CD20-Antikörpern nicht möglich ist oder diese Therapien wegen Nebenwirkungen oder Therapieversagen beendet werden müssen.

Empfehlung A45 (starker Konsens): Alemtuzumab soll wegen der hohen Nebenwirkungsrate und den damit verbundenen Anforderungen an das Langzeitmonitoring nur in Zentren eingesetzt werden, die über Erfahrung mit

¹⁶ off-label

dem Medikament verfügen, die Möglichkeit der intensivmedizinischen Behandlung haben und das Langzeitmonitoring sicherstellen können.

Zudem ist für alle Wirksamkeitskategorien zu empfehlen:

Empfehlung A46 (Konsens): Treten unter einem der Immuntherapeutika Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten ohne Hinweis auf Krankheitsaktivität auf, sollte ein horizontaler Wechsel in einer Wirksamkeitskategorie unter Berücksichtigung möglicher Interaktionen zwischen den Medikamenten vorgenommen werden.

Hinsichtlich der praktischen Aspekte der Umstellung wird auf das Qualitätshandbuch des KKNMS (Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose 2020) verwiesen.

A.3.2.5 Therapieentscheidungen bei primär progredienter MS (PPMS) (s. Abbildung A3)

Empfehlung A47 (Konsens): Zur Behandlung der primär progredienten MS sollen nach der aktuellen Studienlage nur CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Rituximab¹⁷) eingesetzt werden.

Eine Wirksamkeit von CD20-Antikörpern konnte bei jüngeren Patienten und/oder vorhandener entzündlicher Aktivität in der MRT gezeigt werden. In der Ocrelizumab-PPMS-Studie (Montalban et al. 2017) fanden sich aber nur marginale Therapieeffekte in der Gruppe der Patienten jenseits des 45. Lebensjahrs. In der Rituximab-PPMS-Studie (Hawker et al. 2015) zeigte sich kein Therapieeffekt jenseits des 50. Lebensjahrs. Zugleich ist von einer altersabhängigen Zunahme der Komplikationsrate auszugehen.

Junges Lebensalter, kurze Krankheitsdauer, geringer Behinderungsgrad (EDSS) sowie der Nachweis von entzündlicher Aktivität in der MRT sind damit Argumente für das Einleiten dieser Therapie.

¹⁷ off-label

Empfehlung A48 (Konsens): Bei Patienten jenseits des 50. Lebensjahrs – insbesondere beim Fehlen von entzündlicher MRT-Aktivität – sollte die Indikation für CD20-Antikörper bei PPMS sehr streng gestellt werden.

Empfehlung A49 (Konsens): Im individuellen Fall kann jedoch bei Patienten jenseits des 50. Lebensjahrs, da Therapiealternativen fehlen, bei rascher Zunahme von Behinderung mit drohendem Verlust von Selbstständigkeit ein Therapieversuch, zunächst begrenzt auf zwei Jahre und unter klarer Vereinbarung der Therapieziele, erwogen werden.

Empfehlung A50 (Konsens): Andere Substanzen (insb. Mitoxantron, wiederholte Methylprednisolon-Pulstherapie, Beta-Interferone, Glatirameroide, intrathekale Steroidtherapie) sollten bei der PPMS nicht zur Immuntherapie verwendet werden, da die Evidenz für eine Wirksamkeit fehlt und die Therapien mit relevanten Nebenwirkungen und Einschränkung der Lebensqualität verbunden sind.

Anmerkung zum Off-label Use von Rituximab

Die Leitliniengruppe hat sich dafür entschieden, die CD20-Antikörper Ocrelizumab und Rituximab als eine gemeinsame Substanzklasse anzusehen und zu bewerten, auch wenn Rituximab für die Behandlung der MS nicht zugelassen ist – es sich also um einen sogenannten Off-label Use (OLU) handelt. Tragende Gründe für diese Einschätzung waren, dass die Entwicklung und die klinische Evaluation von Ocrelizumab klar auf den Vorbefunden der Phase-II-Studien mit Rituximab beruhen. Auch hinsichtlich der wesentlichen pharmakologischen Eigenschaften sind die beiden therapeutischen Antikörper „quasi identisch“, und große Kohortenstudien belegen die langfristige Wirksamkeit von Rituximab in der MS-Therapie. Außerdem war es bis zur Zulassung und Markteinführung von Ocrelizumab gängige Praxis, MS-Patienten mit Rituximab zu behandeln. Die Möglichkeit zu schaffen, die Therapie dieser Patienten leitliniengerecht fortzusetzen, ohne ein nie gänzlich auszuschließendes Risiko eines Therapiewechsels in Kauf nehmen zu müssen, erschien der Leitliniengruppe als wesentlich.

Gleichwohl sind bei einer Anwendung von Rituximab im Off-label Use Haftungsaspekte und die OLU-typischen besonderen Bedingungen der Erstattungsfähigkeit zu beachten. Eine Erstbehandlung mit Rituximab ist dabei nicht primär behandlungsfehlerhaft und das Haftungsrisiko klar umschrieben, stellt jedoch besondere Anforderungen an die schriftliche Aufklärung des Patienten (Walter et al. 2020).

Die Leitlinie empfiehlt nicht, Rituximab dem Ocrelizumab grundsätzlich vorzuziehen – hierfür gäbe es zurzeit keinerlei medizinische Begründung. Bezüglich der Anwendung von Rituximab gemeint ist nur ein „Auch“, kein „Anstatt“ – und stets unter Bedingungen eines Off-label Use.

A.3.2.6 Therapieentscheidungen bei sekundär progredienter MS (SPMS) (s. Abbildung A3)

Für die SPMS liegen bisher nur für Beta-Interferone, Siponimod und – mit Einschränkungen – für Mitoxantron ausreichend große randomisierte und kontrollierte Studien vor. Interferon-beta 1a und 1b s. c. sind für die Behandlung der SPMS zugelassen, solange diese mit Schüben einhergeht. Allerdings zeigen diese Substanzen allenfalls eine marginale Wirksamkeit und können zur Verschlechterung verschiedener MS-Symptome (u. a. Fatigue, Spastik, Depression) führen. Siponimod ist für die Behandlung der *aktiven* SPMS, definiert durch Schübe oder MRT-Aktivität, zugelassen. Die Wirksamkeit ist moderat. Mitoxantron ist für die Behandlung einer hochaktiven schubförmigen MS, die zu einer sich rasch entwickelnden Behinderung führt, zugelassen. Die Wirksamkeit von Mitoxantron bei *nicht aktiver* SPMS ist nicht belegt. Formal haben Cladribin und Ocrelizumab eine Zulassung für RMS, die die SPMS mit überlagerten Schüben einschließt. Für beide Substanzen liegen allerdings keine expliziten SPMS-Studien für *aktive* SPMS vor. Bei *nicht aktiver* SPMS wurden die beiden Substanzen bisher gar nicht untersucht. Zudem ergeben sich aus zumindest einer multizentrischen Kohortenstudie Hinweise auf eine Verzögerung der Behinderungsprogression bei SPMS-Patienten unter Rituximab (Naegelin et al. 2019).

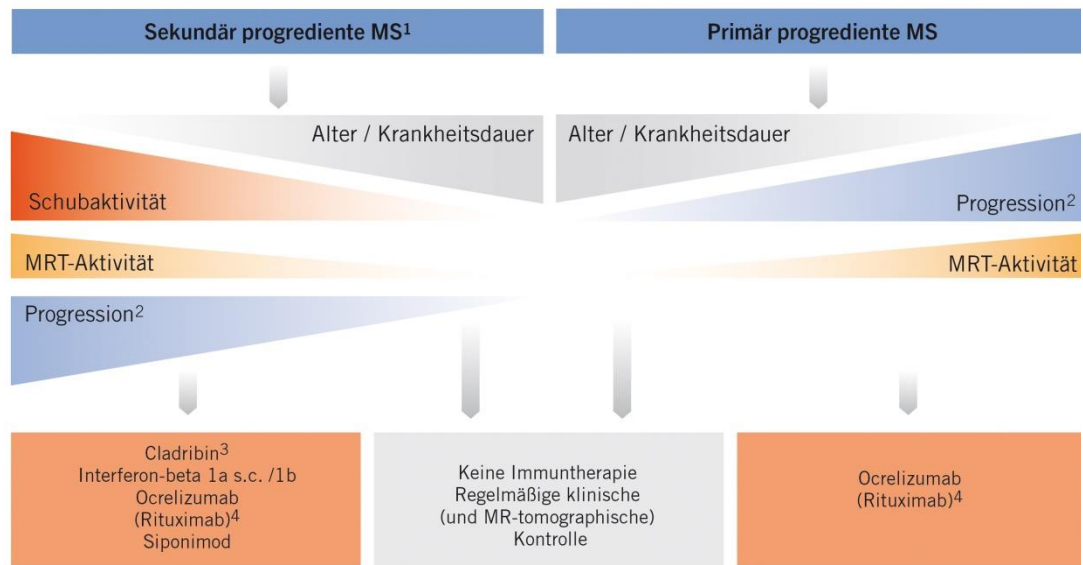
Empfehlung A51 (starker Konsens): Für Therapieentscheidungen bei der SPMS soll eine Klassifizierung in *aktive* und *nicht aktive* SPMS erfolgen.

Statement A52 (Konsens): Nach der aktuellen Studienlage stehen nur für die *aktive* SPMS, definiert durch den Nachweis von Schubaktivität oder neuen Läsionen in der MRT, wirksame Immuntherapeutika zur Verfügung.

Empfehlung A53 (Konsens): Bei nicht therapierten Patienten mit *aktiver* SPMS in Form von Schüben kann der Einsatz von Siponimod, Beta-Interferonen, Cladribin und CD20-Antikörpern erwogen werden. Junges Lebensalter, kurze Krankheitsdauer, geringer Behinderungsgrad, überlagerte Schübe oder rasche

Zunahme der Behinderung und der Nachweis von entzündlicher Aktivität in der MRT stellen Argumente für eine Immuntherapie dar.

Abbildung A3: Therapiealgorithmus bei chronisch progredienter MS (A47–59)



¹ Nach Lublin et al. 1996 und 2014 bezeichnet SPMS einen Krankheitsverlauf, der sich aus einer RRMS entwickelt und durch eine Behinderungsprogression mit oder ohne aufgesetzte Schübe charakterisiert ist. Die RMS mit progredientem Verlauf ist hier zu subsumieren.

² In Einzelfällen rechtfertigt eine rasche Zunahme der Behinderungsprogression auch ohne Nachweis von MRT-Aktivität eine (zeitlich limitierte) Immuntherapie – mit dem Ziel, die Unabhängigkeit des Patienten zu erhalten (A54).

³ Cladribin und Ocrelizumab sind für die Behandlung der RMS zugelassen, Interferon-beta 1a s.c./1b bei SPMS mit Schüben, Siponimod bei aktiver SPMS. Medikamente sind alphabetisch gelistet, nicht nach einer Priorität.

⁴ off-label

Empfehlung A54 (Konsens): Bei nicht behandelten Patienten mit *nicht aktiver* SPMS sollte keine Immuntherapie eingeleitet werden. Im individuellen Fall kann jedoch, da Therapiealternativen fehlen, bei Patienten mit rascher Zunahme von Behinderung mit drohendem Verlust von Selbstständigkeit ein

Therapieversuch, zunächst begrenzt auf zwei Jahre, mit einem CD20-Antikörper analog zur PPMS erwogen werden.¹⁸ Die fehlende Evidenz und die Risiken der Therapie sollten ausführlich mit dem Patienten besprochen werden.

Empfehlung A55 (starker Konsens): Ein Einsatz von Mitoxantron bei *aktiver* SPMS sollte nur noch in Ausnahmefällen (nachweisbare entzündliche Aktivität, nach Ausschöpfen anderer Therapiemöglichkeiten) erfolgen, da die Therapie mit dieser Substanz mit erheblichen Nebenwirkungen einhergeht. Ein Einsatz bei *nicht aktiver* SPMS sollte nicht erfolgen.

Empfehlung A56 (starker Konsens): Bei RMS-Patienten, die unter einer laufenden Immuntherapie in eine SPMS konvertieren, soll die Immuntherapie überprüft werden.

Empfehlung A57 (Konsens): Bei Patienten, die unter einer Therapie mit Wirksamkeitskategorie 1 Medikamenten eine *nicht aktive* SPMS entwickeln, sollte die Therapie beendet werden. Danach sollen Patienten engmaschig klinisch und MR-tomographisch überwacht werden, um die Entwicklung einer *aktiven* SPMS zu erkennen und eine hieran angepasste Immuntherapie beginnen zu können¹⁹.

Empfehlung A58 (starker Konsens): Bei Patienten, die unter einer Therapie mit Cladribin und Alemtuzumab eine *nicht aktive* SPMS entwickeln, sollte diese Therapie nicht fortgesetzt werden.

Empfehlung A59 (Konsens): Bei Patienten, die unter einer Therapie mit Fingolimod, Ozanimod oder Natalizumab eine SPMS entwickeln, kann eine

¹⁸ off-label

¹⁹ Auf die Möglichkeit einer Individuallösung gemäß A54 wird verwiesen.

Beendigung der Therapie erwogen werden. Insbesondere bei Natalizumab und Fingolimod soll hierbei die Gefahr eines Rebounds mit entsprechender klinischer Verschlechterung gegen die Risiken der Weiterführung der Therapie abgewogen werden.

A.3.2.7 Therapiedauer und Therapieende (s. Abbildung A4)

Leider fehlen ausreichend große kontrollierte prospektive Studien zur Beendigung von Immuntherapien. Ergebnisse von drei erst kürzlich aufgelegten randomisierten prospektiven Studien zur Beendigung von Immuntherapien bei schubförmiger oder progredienter MS (DISCOMS²⁰, DOT-MS²¹, STOP-I-SEP²²) werden erst in einigen Jahren vorliegen.

Aus pathophysiologischen Erwägungen heraus ist jedoch davon auszugehen, dass mit zunehmendem Alter bzw. Dauer der Erkrankung die entzündliche Krankheitsaktivität eher zurückgeht und deshalb die Nettoeffekte der Immuntherapien abnehmen. Entsprechend zeigen einige Kohortenstudien, dass Patienten, die nach einem stabilen Verlauf ihre Therapie abgesetzt hatten, in der Folge auch nicht vermehrt unter Schüben litten (Kister et al. 2016, 2018; Kaminsky et al. 2020). Außerdem steigt unter vielen Immuntherapeutika mit zunehmendem Alter das Risiko für Nebenwirkungen (z. B. Infektionen).

Hinsichtlich der Beendigung einer Immuntherapie sind neben den Patienten, die in die sekundär progrediente Phase übertreten (siehe A.3.2.6), auch Patienten zu adressieren, die sich in Behandlung mit einem Medikament der Wirksamkeitskategorie 1 befinden:

Empfehlung A60 (starker Konsens): Bei Patienten, die vor Einleiten der Immuntherapie eine geringe Krankheitsaktivität aufwiesen und unter der bisherigen Therapie mit einem Medikament der Wirksamkeitskategorie 1 keine Krankheitsaktivität zeigen, kann bei entsprechendem Patientenwunsch nach einem Zeitraum von mindestens fünf Jahren eine Therapiepause erwogen werden. Patienten sollen darüber aufgeklärt werden, dass der Zeitraum von fünf Jahren nicht evidenzbasiert ist und es keine kontrollierten Absetzstudien

²⁰ DISCOMS: Discontinuation of disease modifying therapies (DMTs) in multiple sclerosis (MS) (NCT03073603)

²¹ DOT-MS: Discontinuing disease-modifying therapies in stable relapsing - onset multiple sclerosis (NCT04260711)

²² STOP-I-SEP: Disease modifying therapies withdrawal in inactive secondary progressive multiple sclerosis patients older than 50 years (NCT03653273)

gibt, mit denen das Krankheitsrisiko nach dem Absetzen zuverlässig eingeschätzt werden kann.

Eine weitere Gruppe sind Patienten, die aufgrund hoher Krankheitsaktivität vor Therapiebeginn oder unter Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 mit einer Substanz der Wirksamkeitskategorie Kategorie 2 oder 3 behandelt werden oder wurden.

Bei Alemtuzumab und Cladribin ist die Therapie grundsätzlich auf maximal vier (Alemtuzumab) bzw. zwei Therapiezyklen (Cladribin) begrenzt.

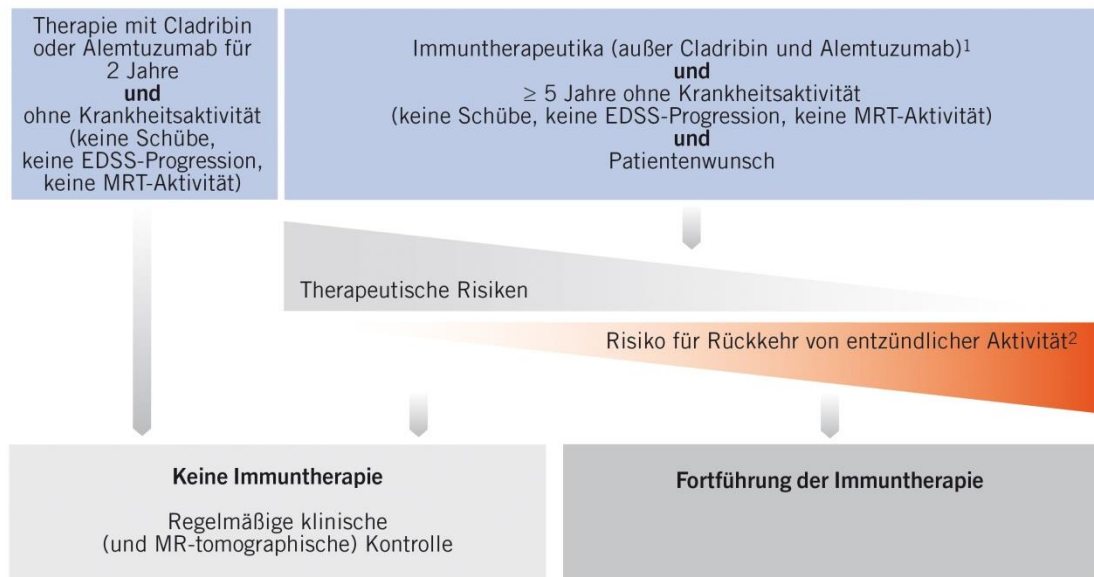
Empfehlung A61 (starker Konsens): Bei Patienten, die nach einer Behandlung mit Cladribin oder Alemtuzumab keine Krankheitsaktivität zeigen, soll zunächst keine andere Immuntherapie erfolgen. Im weiteren Verlauf sollen regelmäßig klinische und MRT-Kontrollen erfolgen.

Empfehlung A62 (starker Konsens): Die Therapiedauer bei Patienten ohne Krankheitsaktivität unter S1P-Modulatoren, Natalizumab oder CD20-Antikörpern sollte individuell entschieden werden, da hierzu bisher keine Studien vorliegen.

Statement A63 (starker Konsens): Gegenwärtig kann keine allgemeine Empfehlung zur „Deeskalation“ der Therapie mit Natalizumab (bei fortgesetzt JCV-AK-negativen Patienten), S1P-Modulatoren oder CD20-Antikörpern gegeben werden, selbst wenn Patienten unter der Therapie über z. B. fünf Jahre keine Krankheitsaktivität zeigten.

Beim Absetzen bzw. bei der Umstellung von Fingolimod und Natalizumab auf Alternativsubstanzen ist besondere Vorsicht geboten, da bei diesen Substanzen häufig ein frühes Wiederaufflammen von entzündlicher Aktivität beobachtet wurde. Dies ist auch für die neueren S1P-Modulatoren bisher nicht auszuschließen. Bei CD20-Antikörper scheint es dagegen eher nicht zu einem „Rebound“ zu kommen (Boremalm et al. 2021).

Abbildung A4: Algorithmus für Therapieunterbrechung/-abbruch (A60–65)



¹ Prospektive Therapieunterbrechungs/-abbruchstudien liegen bislang nicht vor.

² Besonders relevant bei S1P-Rezeptor-Modulatoren und Natalizumab

Empfehlung A64 (starker Konsens): Der Patient sollte regelmäßig über Nutzen und Risiken einer Fortführung der bestehenden Therapie, der „Deeskalation“ auf eine Alternativsubstanz oder eines Aussetzens der Therapie aufgeklärt werden. Die Aufklärung sollte bei jeder Form der Deeskalation der Therapie mit umfassen, dass die Rückkehr von Krankheitsaktivität in einzelnen Fällen auch über das Ausgangsniveau vor Therapiebeginn hinausgehen kann (sog. rebound, insbesondere nach Absetzen von Natalizumab, Fingolimod oder anderen S1P-Modulatoren) und zu bleibender, irreversibler neurologischer Behinderung führen kann.

Empfehlung A65 (Konsens): Entscheiden sich Patient und Arzt unter Abwägung aller Risiken für eine „Deeskalation“ bzw. eine Therapiepause, sollen sechs und zwölf Monate später und im weiteren Verlauf in zwölfmonatigen Abständen klinische und MRT-Verlaufskontrollen erfolgen. Bei Nachweis von Krankheitsaktivität (siehe Definition der *entzündlich aktiven RMS*) sollte eine Wiederaufnahme bzw. Reeskalation der Immuntherapie erfolgen.

A.4 Anhang Begriffsdefinitionen zu klinischen Studien

Phasen klinischer Studien

Die Entwicklung eines Medikaments wird in sogenannte Phasen unterteilt. Aussagen zur Verträglichkeit eines Wirkstoffs sind aus Studien aller Phasen zu gewinnen. In einer Phase-I-Studie erfolgt die erstmalige Anwendung eines Medikaments an gesunden Probanden, um Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Verträglichkeit des Medikaments erstmalig zu untersuchen. In einer Phase-II-Studie wird an einer kleinen Gruppe Erkrankter die Wirksamkeit anhand sogenannter Surrogatparameter (in der MS z. B. MRT-Läsionen) überprüft. Dies ermöglicht keine Aussage zur Wirksamkeit auf klinische Endpunkte. In Phase-III-Studien wird die Wirksamkeit anhand klinischer Endpunkte (in der MS z. B. Schubrate oder Behinderungsprogression) untersucht. Phase-III-Studien erlauben – bei hinreichend guter Durchführung – Aussagen zur Wirksamkeit eines Wirkstoffs und bilden die Grundlage für eine Zulassung. Als Phase-IV-Studien werden Studien bezeichnet, die mit bereits zugelassenen Medikamenten in der jeweiligen Indikation durchgeführt werden; also z. B. Anwendungsbeobachtungen oder Registerstudien. Diese ermöglichen keine Aussage bzgl. der Wirksamkeit, können aber z. B. die Identifikation selten auftretender unerwünschter Arzneimittelwirkungen ermöglichen (engl.: *post authorization safety study (PASS)*).

Einschlusskriterien und Gruppengrößen

In klinischen Studien zur Erprobung eines (neuen) Medikaments erfolgt anhand vordefinierter Ein- und Ausschlusskriterien eine Selektion von Patienten, die dann randomisiert den Untersuchungsarmen zugeteilt und beobachtet werden. Ziel sind möglichst homogene Patientengruppen, um den Einfluss von Störgrößen zu reduzieren und Unterschiede, die durch die Prüfmedikation bedingt sind, zwischen den Gruppen mit realistisch erreichbaren Patientenzahlen detektieren zu können. Die Varianz innerhalb der Gruppen und die Effektgröße bedingen die jeweils erforderlichen Patientenzahlen, wobei kleine Effekte und große interindividuelle Varianz jeweils große Gruppengrößen erfordern, um statistisch signifikante Effekte detektieren zu können. Erforderliche Patientenzahlen werden mithilfe einer sog. Power-Analyse bestimmt.

Im Falle der MS sind die Effektstärken oft gering und die erforderlichen Patientenzahlen oft groß. Dies bedeutet auch, dass aufgrund definierter Einschluss- und Ausschlusskriterien bestimmte Patientengruppen in der Erprobungsphase nicht mit der Substanz behandelt werden. Dies kann zum Beispiel für Vorbehandlungen, Begleiterkrankungen (z. B. Malignome) und besondere Patientengruppen (z. B. Kinder, Schwangere, ältere Menschen) gelten. Auch Fragen zu Vortherapien und

Therapiewechsel werden in Zulassungsstudien oft nur sehr eingeschränkt adressiert. Entsprechend können Ergebnisse aus Zulassungsstudien begrenzt Fragen zur Anwendung im späteren klinischen Alltag beantworten. Die Beurteilung eines Medikaments für spezielle klinische Situationen, z. B. für (hoch-)aktive Erkrankungsverläufe, ist zumeist nicht Gegenstand der entsprechenden Zulassungsstudien, sondern kann daraus bestenfalls abgeschätzt werden.

Rekrutierungs-Bias in klinischen Studien

Patienten in klinischen Studien sind in verschiedener Hinsicht nicht repräsentativ für Patienten in der klinischen Routine. Hier spielt unter anderem eine Selektions- oder Rekrutierungsverzerrung (engl.: *selection bias/recruiting bias*) eine Rolle. So werden in klinischen Studien aus verschiedenen Gründen zumeist eng definierte Kriterien für die einschließbaren Patienten festgelegt, z. B. wenige Komorbiditäten, nur bestimmte Vortherapien. In klinischen Studien zur Therapie der MS werden Einschlusskriterien üblicherweise so gewählt, dass MS-Patienten mit hoher entzündlich bedingter Krankheitsaktivität überrepräsentativ häufig eingeschlossen werden. Unter anderem werden meist ein Höchstalter (junge MS-Patienten zeigen höhere Entzündungsaktivität), eine Mindest-Schubrate vor Studieneinschluss (z. B. mind. ein Schub im vorangegangenen Jahr) und ein Nachweis bestehender MRT-Aktivität als Einschlusskriterien festgelegt. MS-Patienten in der klinischen Routine zeigen daher möglicherweise weniger Entzündungsaktivität als in den zugrunde liegenden Zulassungsstudien. Dies schränkt die Übertragbarkeit auf den klinischen Alltag teilweise ein.

Primäre versus sekundäre Endpunkte

Als primärer Endpunkt wird in klinischen Studien das primäre (erstrangige) Ziel der Studie bezeichnet, welches vor Durchführung derselben festgesetzt sein muss. Am primären Endpunkt wird festgestellt, ob die Behandlung wirksam war. Werden in einer Studie mehrere Endpunkte untersucht, muss vor Studienbeginn ein Endpunkt als primärer Endpunkt ausgewählt werden. Im Idealfall ist das diejenige Zielgröße, die für die Patienten am relevantesten ist (z. B. jährliche Schubrate, Zunahme der Behinderung). Für diesen primären Endpunkt erfolgt die Fallzahlberechnung, und die Ergebnisse dieses Endpunkts werden mithilfe eines statistischen Tests auf Signifikanz untersucht.

Nur wenn sich der primäre Endpunkt signifikant zwischen der Gruppe mit Prüfsubstanz und der Kontrollgruppe unterscheidet, kann von einem Wirksamkeitsnachweis gesprochen werden. Signifikanz im statistischen Sinne sagt dabei nichts über die Größenordnung oder die klinische Relevanz des Wirksamkeitsunterschieds zwischen Prüf- und Kontrollgruppe aus. Deshalb können

Studien durchaus hoch signifikante Ergebnisse zugunsten einer Prüfsubstanz aufweisen, die klinischen Effekte aber sehr gering sein.

Oft wird zusätzlich eine Vielzahl sekundärer Endpunkte festgelegt, die zwar weitere Fragestellungen adressieren können, deren Aussagekraft jedoch aus methodisch-statistischen Gründen eingeschränkt ist. Auf sekundäre Endpunkte kann daher in der Regel keine Aussage bezüglich der Wirksamkeit einer Therapie basiert werden.

Subgruppenanalysen

Als Subgruppenanalyse bezeichnet man die Auswertung von Studiendaten nur für bestimmte Untergruppen oder einen Anteil der eingeschlossenen Patienten, die bestimmte Charakteristika aufweisen. Dies kann explorativ genutzt werden, um weitere Anhaltspunkte für die Wirksamkeit einer Substanz im Kontext einer Studie zu generieren. Eine statistisch valide Aussage zur Wirksamkeit einer Substanz ist aus Subgruppenanalysen jedoch nicht abzuleiten. Subgruppenanalysen sind besonders dann problematisch, wenn die Untergruppen erst nach der Erhebung der Daten gebildet werden (*Post-hoc-Analyse*), wenn Subgruppen nur jeweils eine kleine Stichprobe von Patienten enthalten oder wenn z. B. ungleiche Gruppengrößen entstehen. Dann können sowohl Zufallseffekte als auch systematische Verzerrungen durch Verletzung der Randomisierung die gefundenen Unterschiede zwischen den Subgruppen erklären. Ein Wirksamkeitsnachweis einer Substanz kann nicht allein auf einer Subgruppenanalyse basieren.

Studiendauer

Die Dauer zulassungsrelevanter Studien ist begrenzt und umfasst üblicherweise Zeiträume von circa zwei Jahren. Dies kann unter ganz unterschiedlichen Aspekten kritisch sein: Für Studien bei progressiven MS-Verlaufsformen ist diese Zeit möglicherweise zu kurz, um Unterschiede zu detektieren (Ontaneda et al. 2015). Oft werden zur Umgehung dieses Problems paraklinische Surrogatparameter als Endpunkte gewählt, deren Bedeutung für die Bewertung von Substanzen auf klinische Therapieeffekte unklar ist.

Andererseits ist die begrenzte Studiendauer unter Sicherheitsaspekten zu bedenken. Das Auftreten seltener Nebenwirkungen kann innerhalb dieser Zeit bei gleichzeitig begrenzter Patientenzahl innerhalb des Studiensettings letztlich nicht abschließend bewertet werden. Im Falle des Auftretens einer potenziellen Komplikation gilt Gleiches aber auch für die Frage einer möglichen kausalen Assoziation zu der Substanz. Umso relevanter ist insbesondere für Sicherheitsdaten zu Therapeutika eine methodisch saubere, unabhängige Beobachtung nach Zulassung, bei der Patientenkollektive evaluiert werden, die 1) nicht dem limitierten Studienkollektiv entsprechen und 2) ggf. deutlich länger unter Therapie stehen (Berlin et al. 2008).

Klinische Studienendpunkte

Schubrate pro Jahr

Die durchschnittliche Schubrate pro Jahr (engl.: *annualized relapse rate (aRR)*) ist ein in klinischen Studien oft verwendeter primärer Endpunkt, um die behandelte Gruppe mit der Kontrollgruppe zu vergleichen. Im klinischen Alltag dient die Schubrate auch oft als Surrogat für Krankheitsdynamik. Ihre prognostische Bedeutung für den Langzeitverlauf ist gering. Aus der aRR kann in Studien das Ausmaß des Gruppenunterschieds abgeleitet werden (z. B. absolute versus relative Risikoreduktion).

Relative und absolute Risikoreduktion

Relative (RRR) und absolute Risikoreduktion (ARR) erlauben die Beschreibung der Wirksamkeit einer Therapie. Die relative Risikoreduktion beschreibt, um wie viel Prozent das Risiko für ein Ereignis durch eine Behandlung verringert wird. Die absolute Risikoreduktion bezeichnet die absolute Veränderung durch die Behandlung, bezogen auf alle Untersuchten. Ein Beispiel: In der Placebogruppe treten bei 20 % der Patienten Schübe auf versus bei 10 % in der Verumgruppe. Die relative Risikoreduktion beträgt dann 50 %; die absolute Risikoreduktion beträgt 10 %. Die relative Risikoreduktion imponiert somit eindrücklicher, da die Zahlenwerte in der Regel größer ausfallen. Sie ist als alleinige quantitative Information zur Beurteilung eines therapeutischen Nutzens aber unzureichend.

Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Der Expanded Disability Status Scale (EDSS) misst den Grad der körperlichen Behinderung, basierend auf einer neurologischen Untersuchung von sieben funktionellen Systemen, sowie der Gehfähigkeit auf einer Skala von 0 (keine) bis 10 (Tod als Folge von MS). Durch den EDSS wird in Studien auch oft die Behinderungsprogression gemessen (s. unten) (Kurtzke et al. 1983). In EDSS-Bereichen < 4,0 hat der EDSS eine schlechte Reliabilität. In Bereichen > 4,0 dominiert die Gehstrecke den EDSS und er entwickelt sich häufig sprunghaft. Bestimmte Aspekte der Behinderung wie z. B. Feinmotorik, Fatigue, Depression oder Kognition sind unterrepräsentiert. Die formal erforderliche Messung der Gehstrecke wird im klinischen Alltag selten durchgeführt. Anamnestische Angaben sind nicht zuverlässig.

Bestätigte Behinderungsprogression

Eine bestätigte Behinderungsprogression (engl.: *confirmed disability progression (CDP)*) liegt vor, wenn über einen definierten Zeitraum (meist 12 oder 24 Wochen) der EDSS um einen definierten Wert zugenommen hat (Wiendl et al. 2015). In Studien wird dies oft mit einer irreversiblen Erkrankungsprogression gleichgesetzt. Die in

Studien möglichen Beobachtungszeiträume sind jedoch für die Frage eines Übergangs in eine echte progressive Verlaufsform zu kurz (Kalincik et al. 2015) und vermischen schubbedingte und progressionsbedingte Behinderung. Dies überschätzt Progressionsraten und überschätzt Therapieeffekte. Ferner gibt die CDP nicht das individuelle Ausmaß der Progression an und ist somit nur eingeschränkt auf den klinischen Alltag zu übertragen.

MS Functional Composite (MSFC)

Der *Multiple Sclerosis Functional Composite* (MSFC) ist ein standardisierter und validierter Test zur Messung von Behinderung durch MS (Cutter et al. 1999), der aus drei Teilen zusammengesetzt ist: Nine-Hole Peg Test, Timed 25-Foot Walk, Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). Diese drei Komponenten messen Arm/Hand-Funktion, Beinfunktion und kognitive Funktion und können in einen Gesamtscore (dann genannt MSFC) integriert werden. Als primärer Studienendpunkt wird der MSFC nicht verwendet.

Patient-reported outcomes

In klinischen Studien werden vermehrt auch patientenbezogene Endpunkte erhoben (engl. *patient-reported outcomes* (PRO)). Solche PRO erfragen z. B. Aspekte der Lebensqualität und des Gesundheitszustands und helfen so, die Folgen der Erkrankung und Therapie aus der Patientenperspektive zu erfassen. PRO sind naturgemäß subjektiv, weniger gut kontrolliert und können durch nicht krankheitsspezifische Faktoren beeinflusst werden. Sie erlauben aber auch eine gewisse Quantifizierung von im EDSS nicht erfassten Befunden (z. B. zu Fatigue, Kognition).

Für die Erfassung von PRO werden unter anderem allgemeine (z. B. SF-36) oder MS-spezifische Fragebögen (z. B. MSIS-29) (Riazi et al. 2003; Schäffler et al. 2013) verwendet. Die Erhebung von PRO wird durch elektronische Medien zunehmend vereinfacht (z. B. Online-Fragebögen, Apps etc.).

Nicht klinische Studienendpunkte – Surrogatparameter

Insbesondere in früheren Phasen der klinischen Testung (Phase-II-Studien) mit geringeren Patientenzahlen und kürzeren Studiendauern sind Surrogatparameter erforderlich, um eine Einordnung der Wirksamkeit einer Therapie zu ermöglichen (van Munster et al. 2017). Insbesondere MRT-Parameter sind hier etabliert.

MRT-Surrogatparameter der entzündlichen Krankheitsaktivität

Die Erfassung der Krankheitsaktivität im MRT erfolgt üblicherweise über die Darstellung (1) neuer oder sich vergrößernder T₂-Läsionen, (2)

kontrastmittelaufnehmender Läsionen und seltener auch (3) der Entwicklung von T1 black holes aus Läsionen. Die Ergebnisse müssen nicht mit klinischen Endpunkten übereinstimmen. Technische und klinische Aspekte können die Aussagekraft des MRT einschränken. Eine Standardisierung der MRT-Protokolle ist für die Vergleichbarkeit erforderlich. Die Frequenz neuer Läsionen im MRT nimmt mit zunehmendem Alter und mit zunehmender Krankheitsdauer ab (Tortorella et al. 2005). Insbesondere in höherem Alter sind mikrovaskuläre Läsionen mitunter schwer unterscheidbar von MS-bedingten Läsionen. Zum Risiko einer wiederholten Kontrastmittelapplikation sei auf das Qualitätshandbuch des KKNMS (Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose 2020) verwiesen.

MRT-Surrogatparameter degenerativer Prozesse

Die Abbildung neurodegenerativer Vorgänge im MRT gewinnt zunehmende Bedeutung, bedarf jedoch breiterer Standardisierung vor einer Implementation in die klinische Routine. Unabhängig von der MS beeinflusst das Lebensalter die Hirnatrophie am stärksten. Der Volumenverlust des Gehirns (Hirnatrophie) im Rahmen der MS kann im MRT unter Beachtung technischer Fallstricke gemessen werden und korreliert unter Studienbedingungen mit dauerhafter Behinderung. Langzeitstudien Daten diesbezüglich fehlen und auf individueller Patientenebene besteht nur eine geringe Korrelation von MR-Parametern mit klinischen Defiziten. In der klinischen Routine ist die MR-gemessene Hirnatrophie daher bisher nicht geeignet, um Therapieentscheidungen zu begründen. Technische Limitationen sind ebenfalls relevant (Rocca et al. 2017).

Kombinierte Endpunkte

NEDA

Der Endpunkt „Kein Hinweis auf Krankheitsaktivität“ (engl.: *no evidence of disease activity* (NEDA)), alternativ auch als *Freiheit von Krankheitsaktivität* bezeichnet (Havrdova et al. 2010; Rotstein et al. 2015), wird neuerdings zur Bewertung von Therapien angewendet. NEDA liegt vor, wenn in einem definierten Zeitraum alle folgenden Punkte erreicht wurden:

1. Schubfreiheit
2. keine Behinderungsprogression
3. keine neuen T2/FLAIR- oder Gadolinium-aufnehmenden MRT-Läsionen (genannt: NEDA-3)

und zusätzlich ggf.

4. keine über das erwartbare Altersmaß hinaus zunehmende Hirnatrophie im MRT (genannt: NEDA-4) (Kappos et al. 2016)

Standardisierte MR-basierte Atrophiemessungen sind bisher nicht etabliert, sodass eine Anwendung von NEDA-4 in der klinischen Routine nicht absehbar ist. Kritisch am NEDA-Konstrukt ist die Vermischung von klinischen Endpunkten mit MR-tomographischen Surrogatparametern. Da das MRT NEDA maßgeblich beeinflusst, kann dies zu ausschließlich MR-basierten und möglicherweise verfrühten Therapieentscheidungen führen. Die klinische Relevanz des NEDA-Endpunkts insbesondere bzgl. der Langzeitprognose ist unklar und die Folgen einzelner MS-Symptome auf das Ausmaß der Beeinträchtigung der Patienten (Spastik, Ataxie, kognitive Störungen etc.) werden nur teilweise erfasst.

Welches Studiendesign ist optimal?

Wie oben bereits dargestellt, ist eine grundlegende Kenntnis bestimmter Studiencharakteristika essenziell, um eine kritische Einordnung der Ergebnisse vornehmen zu können. Hier folgen einige weitere Anmerkungen zu Studiendesigns und bestehenden „*unmet needs*“ in den aktuellen Studiensettings.

- Ethisch und hinsichtlich der Praktikabilität sind Plazebokontrollierte Studien bei der MS zunehmend schwierig, da ein „Nichtbehandeln“ Patienten einem unvermeidbaren Risiko aussetzt.
- Um eine konsequente Verblindung auch bei unterschiedlicher Verabreichungsweise zu gewährleisten, sind z. B. „double-dummy“-Designs erforderlich, sodass Patienten mit zwei verschiedenen Maßnahmen (z. B. Infusion und Tablette) behandelt werden, von denen eine jeweils das Plazebo darstellt. Dass hierdurch, bei unterschiedlichen Reaktionen auf eine entsprechende Substanz, tatsächlich eine Verblindung für Patient und Behandler gegeben ist, kann nicht immer gewährleistet werden. Man versucht, dies durch eine unabhängige Beurteilung (Arzt, der nur für die neurologische Untersuchung zuständig ist) zu umgehen.
- Die Verwendung von Plazebogruppen, aber auch von Vergleichsgruppen mit z. B. einem bereits zuvor beim betroffenen Patienten eingesetzten Medikament birgt in der Auswertung von Studien Risiken. Es ist denkbar, dass es zu einseitigen Drop-outs in einer bestimmten Gruppe kommt, welche dann ein Verzerrungsrisiko beinhalten (siehe oben).
- Bei Auswertungen nach dem „*intention-to-treat*“-Prinzip werden alle Patienten, die einer Behandlungsgruppe initial zugewiesen wurden, auch in der Auswertung berücksichtigt. Innerhalb der Verumgruppe sorgt dieses Prinzip dafür, dass eher eine Unterschätzung des Effekts bzgl. Wirksamkeit vorgenommen wird, da auch Patienten, die z. B. nur eine Einzeldosis erhalten haben, in der Analyse bewertet werden. Für Sicherheitsaspekte kann diese Unterschätzung jedoch gleichermaßen vorliegen. Man kann diesen Effekt abschätzen durch die sog. *Per-*

Protokoll-Auswertung und einen Vergleich der Ergebnisse. Beide Ergebnisse sollten nicht entscheidend voneinander abweichen.

Eine Diskussion um optimierte Studiendesigns wurde rezent insbesondere für die NMOSD angestoßen (Weinshenker et al. 2015; Cree et al. 2016). Es ist sicher auch zu bemerken, dass Studien für weitere relevante Bereiche der MS-Therapie u. a. aufgrund ökonomischer Aspekte weitgehend fehlen. Hierzu zählen zum Beispiel Untersuchungen generischer Medikamente mit möglichem Potenzial zur Modulation des Krankheitsverlaufs, Studien in besonderen Patientengruppen (ältere Patienten, Kinder) oder auch Studien zur symptomatischen Therapie.

B Immuntherapeutika

Die im Folgenden gemachten Angaben zu den zugelassenen Indikationen und behördlich erlassenen Vorschriften beziehen sich auf die Festlegungen der EMA. Zur Information bezüglich spezifischer Unterschiede der in der Schweiz geltenden Zulassungen und Regelungen sei auf den jeweils aktuellen Kommentar der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft verwiesen.²³

B.1 Beta-Interferone

Indikation nach Fachinformation

Avonex[®], Betaferon[®], Extavia[®] und Rebif[®] können eingesetzt werden bei Patienten mit schubförmig verlaufender Multipler Sklerose und bei Patienten mit erstmaligem demyelinisierendem Ereignis mit aktivem entzündlichem Prozess. Zusätzlich können Betaferon[®] und Extavia[®] gegeben werden bei Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose, bei denen noch Schübe auftreten. Plegridy[®] wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS).

Interferon-beta 1a (Avonex[®]) wird parenteral einmal wöchentlich in einer Dosierung von 30 µg i. m., Interferon-beta 1a (Rebif[®]) in einer Dosierung von 22 µg bzw. 44 µg dreimal wöchentlich s. c., Peginterferon-beta 1a (Plegridy[®]) in einer Dosierung von 125 µg alle zwei Wochen s. c. oder i. m., Interferon-beta 1b (Betaferon[®]/Extavia[®]) in einer Dosis von 250 µg jeden zweiten Tag s. c. verabreicht.

Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen gelten Rebif[®] ab dem 2. Lebensjahr, Betaferon[®] und Extavia[®] ab dem 12. Lebensjahr und Avonex[®] ab dem 16. Lebensjahr als sicher. Plegridy[®] soll unter 18 Jahren nicht gegeben werden.

²³ zuletzt <https://doi.org/10.1177/2514183X18822073>

Wirkmechanismus

Interferone zählen zu den Zytokinen – natürlich vorkommende Proteine, die von eukaryotischen Zellen im Rahmen der Immunantwort auf virale Infektionen und andere biologische Stimuli gebildet werden. Typ-I-Interferone wirken antiviral, antiproliferativ und immunmodulierend. Die Wirkungsweise von Beta-Interferonen bei MS ist nicht genau geklärt.

Wirksamkeit

Interferon-beta 1b zeigte 1993 einen Effekt auf Schubratenreduktion und Verlangsamung der Progression bei schubförmiger MS (IFNB Multiple Sclerosis Study Group 1993). Diese Ergebnisse bestätigten sich in Studien mit Interferon-beta-1a-Präparaten (Jacobs et al. 1996; PRISMS Group 1998). Ein Cochrane-Review (Rice et al. 2001) belegt einen mäßigen Effekt über zwei Jahre Beobachtungsdauer (schubfreie Patienten Plazebo 55 %, Beta-Interferone 69 %, absolute Risikoreduktion 14 %; EDSS-Progression Plazebo 29 %, Beta-Interferone 20 %, absolute Risikoreduktion 9 %). Auch Plegridy® als pegyliertes Interferon-beta 1a zeigte in einer Phase-III-Studie gegenüber Plazebo über 48 Wochen Wirksamkeit auf Schubrate und Behinderungsprogression (Calabresi et al. 2014).

Langzeituntersuchungen liegen für die Zulassungsstudie von Interferon-beta 1b bis 21 Jahre (Goodin et al. 2012) und für die Interferon-beta-1a-Präparate bis 15 Jahre vor (Bermel et al. 2010; Kappos et al. 2015). Aufgrund des Selektionsbias solcher Langzeituntersuchungen und des Fehlens einer Kontrollgruppe können daraus nur eingeschränkt Schlussfolgerungen zur Langzeitwirksamkeit dieser Substanzen gezogen werden. Insgesamt gibt es aber Hinweise, dass die mäßigen Therapieeffekte vor allem auf die Schubrate anhalten.

Untersuchungen zur Wirksamkeit beim klinisch isolierten Syndrom (KIS) mit einer MS-typischen Erstmanifestation und Nachweis von mindestens zwei Herden im MRT wurden ebenfalls zu den drei Präparaten Betaferon®, Avonex® und Rebif® durchgeführt. Die Studien zeigen, dass ein zweiter Schub ca. um ein Jahr hinausgezögert werden kann (Clerico et al. 2010). Ein Cochrane-Review aus dem Jahr 2017 kommt zu dem Schluss, dass Effekte auf die Behinderung unter Hinzuziehung der Follow-up-Studien bis zu zehn Jahre nicht belegt sind (Filippini et al. 2017). In der BENEFIT-Studie fanden sich bei fünf-, sieben- und elfjährigen Jahres-Follow-up-Untersuchungsraten von 76 %, 61 % und 59 % ein Unterschied in der Behinderung nach fünf und elf Jahren, nicht jedoch nach sieben Jahren (siehe Tabelle B1).

Untersuchungen bei SPMS erfolgten mit Interferon-beta 1a und Interferon-beta 1b. Ein Cochrane-Review aus dem Jahr 2012 kommt zu dem Ergebnis, dass die Behinderungsprogression durch die Behandlung nicht aufgehalten werden kann. Bei 41 % der mit Plazebo behandelten und bei 37 % der mit Beta-Interferonen behandelten

Patienten zeigte sich über die Studiendauer von drei Jahren eine Progression (jeweils bestätigt nach sechs Monaten; kein signifikanter Unterschied). Allerdings fand sich bei Betrachtung der überlagerten Schübe, dass diese unter der Therapie seltener auftreten (La Mantia et al. 2012).

Nur zwei kleine monozentrische Studien (Phase II-a) erfolgten zur PPMS. Hier fanden sich gemäß einer Cochrane-Metaanalyse (Rojas et al. 2010) bei sicher erheblichen methodischen Limitationen keine Hinweise auf ein Aufhalten der Behinderungsentwicklung.

Untersuchungen zur Frage der Dosierung und zum Vergleich der unterschiedlichen Beta-Interferon-Präparate sind limitiert. Eine nicht systematische Übersicht kommt zu dem Ergebnis, dass es einige Hinweise für eine Überlegenheit höher dosierter Beta-Interferon-Präparate hinsichtlich der Schubratenreduktion gibt (Freedman 2009). Ein eindeutiger Beleg fehlt jedoch. Intramuskuläre Präparate führen zu weniger Hautreaktionen.

Die Wirksamkeit von Beta-Interferonen im Vergleich mit Glatirameracetat wurde in mehreren Vergleichsstudien analysiert. Eine Metaanalyse dieser Arbeiten kommt zu dem Ergebnis, dass die Wirkung vergleichbar ist (Mantia et al. 2014). Interferon-beta 1a i. m. wurde in einer Studie über zwölf Monate mit Fingolimod verglichen (Cohen et al. 2010). Hier zeigte sich eine Überlegenheit von Fingolimod auf Schubratenreduktion, nicht jedoch auf die Progression. Interferon-beta 1a s. c. wurde in einer weiteren Studie auch über ein Jahr gegen Teriflunomid untersucht (Vermersch et al. 2014). Hier ergab sich kein Unterschied in der Schubratenreduktion. Ein Cochrane-Review untersuchte die Vergleichsstudien von Interferon-beta 1a s.c. mit Alemtuzumab (Zhang et al. 2017). Hier ergaben sich eine Überlegenheit der Antikörpertherapie im Hinblick auf eine Reduktion der Schubrate und eine geringe Überlegenheit, bezogen auf die Progression. Ebenso wurde 2017 in einer Phase-III-Studie eine Überlegenheit von Ocrelizumab gegenüber Interferon-beta 1a s. c. gezeigt (Hauser et al. 2017), ebenfalls weniger deutlich für die Progression.

Nebenwirkungen und Risiken

Die häufigste Nebenwirkung ist das Auftreten grippeähnlicher Symptome wie Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Schüttelfrost oder Fieber. Diese Beschwerden finden sich zu Beginn der Therapie mit Beta-Interferonen häufig und nehmen in der Regel mit Fortsetzung der Injektionen ab. Vor allem bei subkutaner Applikation kann es zu einer lokalen Reaktion an der Injektionsstelle kommen. Diese kann von Erythem, Schmerz und Pruritus bis zu lokaler Entzündung und Nekrosen reichen.

Ein systematisches Review (Alba Palé et al. 2017) kommt zu dem Ergebnis, dass nur bei Patienten mit vorbekannter Depression eine Beta-Interferon-Therapie zur Depressionsverstärkung führen kann.

Unter Interferonen finden sich häufig Neutropenien, Thrombopenien und Erhöhungen der Transaminasen. Gelegentlich finden sich Lymphopenien. 2017 wurde aus einem kanadischen Register ein erhöhtes Schlaganfallrisiko berichtet (De Jong et al. 2017). Dies wurde jedoch bislang nicht von anderen Studien bestätigt.

Unter einer Therapie mit Interferon-beta können sich persistierende neutralisierende Antikörper (NAbs) gegen das Medikament entwickeln, die mit einem Verlust an Wirksamkeit assoziiert sein können. Dabei unterscheiden sich die Prävalenz und Titerhöhen bei den verschiedenen Präparaten (Interferon-beta 1b > Interferon-beta 1a s. c. > Interferon-beta 1a i. m. > Peginterferon-beta 1a) (Bachelet et al. 2016; White et al. 2016). In der Praxis hat die Bestimmung dieser Antikörper mittlerweile keine Relevanz mehr, da bei fehlendem klinischem Ansprechen ohnehin auf ein anderes Medikament umgestellt werden sollte.

Über den zeitlichen Verlauf der häufigsten Nebenwirkungen wurde zumeist nur in Kongressbeiträgen berichtet. Auch wenn grippeähnliche Nebenwirkungen im zweiten Therapiejahr seltener berichtet werden, finden sich diese auch nach 16 Jahren Therapie noch bei einem Drittel der Behandelten (Reder et al. 2014). Injektionsreaktionen ändern sich über die Zeit wenig.

Adhärenz/Akzeptanz

Bei je nach Untersuchungsmethodik sehr heterogenen Daten wird eine Adhärenz von 40–60 % in den ersten beiden Therapiejahren berichtet (Burks et al. 2017; Spelman et al. 2017). In einer systematischen Metaanalyse (Giovannoni et al. 2012) zeigt sich, dass in den ersten zwei Jahren Nebenwirkungen maßgeblich zum Absetzen der Therapie führen, später dann die fehlende Wirksamkeit.

aus Empfehlung A18: Beta-Interferone werden der Wirksamkeitskategorie 1 (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Plazebo von 30–50 %) zugeordnet.

Zum konkreten Einsatz von Beta-Interferonen sei auf **Kapitel A.3.** und **Kapitel C** verwiesen.

B.2 Glatirameramide

Indikation laut Fachinformation

Glatirameracetat (Copaxone[®], Clift[®]) ist angezeigt zur Behandlung der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose. Die Anwendung Glatirameracetat 20 mg einmal täglich ist auch zulässig bei Patienten nach einem „einmaligen auf eine Multiple Sklerose hinweisenden Ereignis“ (weitestgehend einem KIS entsprechend).

Glatirameracetat wird als parenterale Therapie mit 20 mg einmal täglich oder 40 mg dreimal pro Woche s. c. injiziert. Dosisanpassungen nach Gewicht sind nicht notwendig.

Wirkmechanismus

Glatirameracetat setzt sich aus vier natürlichen Aminosäuren in festem molarem Verhältnis zusammen, die sich zu synthetischen Polypeptiden unterschiedlicher Länge verbinden. Glatirameracetat greift modulierend in das Immunsystem ein. Die Wirkweise von Glatirameracetat ist nicht abschließend geklärt. Zum einen wird eine Induktion regulatorisch wirkender T-Suppressor-Zellen, die die von Myelin-basischem Protein (MBP) vermittelte T-Zell-Aktivierung unterdrücken, diskutiert, zum anderen eine partielle Aktivierung und Toleranzinduktion der MBP-spezifischen T-Zellen sowie eine Wiederherstellung einer gestörten Th1/Th2-Zytokin-Balance. Dass Glatirameramide über eine Regulation von Nervenwachstumsfaktoren neuroprotektive Effekte beim Menschen haben, ist spekulativ.

Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Glatirameracetat im Vergleich zu Placebo bei schubförmiger MS wurde für die subkutane Gabe von 20 mg/d in einer Phase-III-Studie über eine Zeitdauer von zwei Jahren untersucht (Johnson et al. 1995). Dabei war Glatirameracetat der Vergleichsgruppe hinsichtlich der Schubratenreduktion (primärer Endpunkt) überlegen. Ein signifikanter Effekt auf die Zunahme einer über drei Monate anhaltenden Behinderung konnte nicht nachgewiesen werden (siehe Tabelle B2).

Nach der initialen Zulassung für die RRMS wurde auch die Wirksamkeit von Glatirameracetat 20 mg/d gegenüber Placebo beim klinisch isolierten Syndrom (KIS) mit einer MS-typischen Erstmanifestation untersucht (Comi et al. 2009). In dieser Phase-III-Studie reduzierte Glatirameracetat signifikant das Risiko einer Konversion in eine RRMS; ein zweiter Schub konnte um ca. ein Jahr hinausgezögert werden.

In einer weiteren Phase-III-Studie (GALA) wurde die subkutane Gabe von Glatirameracetat 40 mg dreimal die Woche gegenüber Placebo untersucht (Kahn et

al. 2013). Hier zeigte sich eine Überlegenheit von Glatirameracetat 40 mg dreimal pro Woche im Hinblick auf die Schubrate und MRT-Parameter. Ein signifikanter Effekt auf die Zunahme einer über drei Monate anhaltenden Behinderung konnte nicht nachgewiesen werden.

In mehreren Studien (REGARD (Mikol et al. 2008), BECOME (Cadavid et al. 2009), BEYOND (O'Connor et al. 2009)), die einen direkten Vergleich der Wirksamkeit verschiedener Beta-Interferon-Präparate mit Glatirameracetat 20 mg/d möglich machten, konnte hinsichtlich der Reduktion der Schubrate eine vergleichbare Wirksamkeit nachgewiesen werden. Auch ein Cochrane-Review konstatiert, dass die Effekte von Glatirameracetat und Beta-Interferonen bei Patienten mit RRMS auf die klinischen (Schubratenreduktion und Behinderungsprogression) und die MRT-Parameter (Kontrastmittel-aufnehmende Läsionen) vergleichbar sind (La Mantia et al. 2016).

In einer Parallelgruppenstudie (GATE) wurde die Wirksamkeit von originärem Glatirameracetat, generischem Glatirameracetat und Plazebo auf MRT-Parameter bei RRMS untersucht (Cohen et al. 2015). Dabei zeigte sich unter generischem Glatirameracetat eine ähnliche Verringerung der Kontrastmittel-aufnehmenden Herde wie unter originärem Glatirameracetat, sodass eine Nicht-Unterlegenheit des generischen Glatirameracetats konstatiert werden konnte.

Empfehlung B1 (Konsens): Generisches Glatirameracetat (Clift®) ist in seiner Wirksamkeit mit originärem Glatirameracetat vergleichbar und soll wie das originäre Glatirameracetat angewendet werden. Bei der Verordnung von generischem Glatirameracetat sollen die Patienten darüber informiert werden, dass dessen Zulassung erfolgte, nachdem eine Vergleichsstudie eine ähnliche Wirksamkeit von Glatirameracetat und generischem Glatirameracetat auf die MRT-Aktivität gezeigt hatte.

In einer randomisierten Studie (PROMiSe), welche die Wirksamkeit von Glatirameracetat gegenüber Plazebo bei PPMS untersuchte, konnte kein positiver Effekt auf die Behinderungsprogression nachgewiesen werden (Wolinsky et al. 2007).

Nebenwirkungen und Risiken

Eine sehr häufige Nebenwirkung ist eine lokale Reaktion an der Injektionsstelle (Rötung, Schmerz, Quaddelbildung, Juckreiz). Eine kosmetisch beeinträchtigende, lokale Lipoatrophie ist häufig. In der Zulassungstudie kam es bei 15 % der Patienten mindestens einmal unmittelbar nach der Injektion zu einer systemischen

Postinjektionsreaktion (Gefäßerweiterung, Brustschmerz, Atemnot oder Herzklopfen) (Johnson et al. 1995).

Adhärenz/Akzeptanz

In den Phase-III-Studien zeigte sich eine gute Adhärenz zur Behandlung mit Glatirameracetat (85–90 %). Im Gegensatz dazu wurde in einer deutschen retrospektiven Kohortenstudie lediglich von 37 % der Patienten die Behandlung mit Glatirameracetat über einen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren fortgesetzt (Hansen et al. 2015).

aus Empfehlung A18: Glatirameramide werden der Wirksamkeitskategorie 1 (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Placebo von 30–50 %) zugeordnet.

Zum konkreten Einsatz von Glatirameroide(n) sei auf **Kapitel A.3.** und **Kapitel C** verwiesen.

B.3 Dimethylfumarat

Indikation laut Fachinformation

Dimethylfumarat (DMF) (Tecfidera[®]) ist in Deutschland zur Behandlung von Erwachsenen mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) zugelassen. DMF wird als Hartkapsel (240 mg) zweimal täglich oral eingenommen. Besteht eine schwere Lymphopenie (< 500/μl), darf eine Therapie mit DMF nicht begonnen werden.

Wirkmechanismus

Dimethylfumarat ist ein Fumarsäurederivat, das eine entzündungshemmende Wirkung ausübt, indem es die Expression proinflammatorischer Zytokine und Adhäsionsmoleküle vermindert. Zudem werden neuro- und myelinprotektive Eigenschaften diskutiert (Wilms et al. 2010; Linker et al. 2011). Insgesamt ist der Wirkmechanismus jedoch noch nicht vollständig verstanden. Ein wirksamer Metabolit von DMF ist Monomethylfumarat, das auch aus Diroximelfumarat gebildet wird.

Wirksamkeit

Ausgangspunkt der Entwicklung von DMF war eine offene MRT-kontrollierte Studie mit einem in Deutschland für die Psoriasis zugelassenen Arzneimittel mit den Bestandteilen DMF und Ethylhydrogenfumarat (Schimrigk et al. 2006). In einer Phase-II-Studie (Kappos et al. 2008) und zwei Phase-III-Studien (Fox et al. 2012; Gold et al. 2012) wurde DMF mit Plazebo verglichen (siehe Tabelle B3).

Als primäre Endpunkte der Phase-III-Studien (CONFIRM, DEFINE) wurde der Anteil der Patienten mit einem Schubereignis innerhalb von zwei Jahren (DEFINE; Gold et al. 2012) bzw. die jährliche Schubrate über zwei Jahre (CONFIRM; Fox et al. 2012) festgelegt. Für die Tagesdosis von zweimal 240 mg wurde in beiden Studien eine signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate gegenüber Plazebo erreicht, die relative Risikoreduktion betrug 53 % für DEFINE und 44 % für CONFIRM (49 % in der gepoolten Analyse; Viglietta et al. 2015). Ebenso war die Behinderungsprogression signifikant reduziert, jedoch nur in der DEFINE-Studie (27 % unter Plazebo, 16 % unter DMF 2 x 240 mg/d; relative Risikoreduktion 38 %, $p = 0,005$). Ein Cochrane Review aus 2015 sah Hinweise moderater Qualität, dass die Behandlung mit Dimethylfumarat in einer Dosis von 240 mg zweimal täglich sowohl den Anteil an Patienten mit Schubereignis als auch die jährliche Schubrate über zwei Jahre im Vergleich zu Plazebo reduziert. Für eine Minderung des Anteils an Patienten mit progredienter Behinderung besteht eine niedrige Evidenz. Qualitativ hochwertige Daten zur Verbesserung des MR-tomographischen Verlaufs liegen nicht vor (Xu et al. 2015).

Im Anschluss an die beiden Zulassungsstudien wurden ca. 1.700 Patienten in der langfristig angelegten unverblindeten Fortsetzungsstudie ENDORSE weiter beobachtet. Hierbei wurde entweder die bereits bestehende Therapie mit Dimethylfumarat fortgesetzt oder eine erneute Randomisierung auf Dimethylfumarat zwei- bzw. dreimal täglich vorgenommen. Die Verlängerungsstudie nach mind. fünf Jahren Therapie (hiervon zwei Jahre in DEFINE/CONFIRM und mind. drei Jahre in ENDORSE) zeigte einen anhaltenden Effekt bei geringem Unterschied hinsichtlich der jährlichen Schubrate während der Verlängerungsphase zwischen der Gruppe mit frühem Therapiebeginn und der Gruppe mit verzögertem Therapiebeginn. Der Anteil von Teilnehmern mit einer Zunahme der Behinderung war in der Gruppe mit frühem Therapiebeginn geringer (Gold et al. 2017). Eine anhaltende Wirksamkeit scheint sich auch nach neun Jahren Therapie in ENDORSE zu bestätigen (Gold et al. 2020).

Daten aus großen „Real World“-Kohorten zeigen zudem eine DMF überlegene Wirksamkeit von Fingolimod, nicht jedoch von Teriflunomid (Kalincik et al. 2019; Laplaud et al. 2019).

Nebenwirkungen und Risiken

Die häufigsten Nebenwirkungen bei mit DMF behandelten Patienten sind Pruritus, Hitzegefühl/„Flush“, gastrointestinale Ereignisse (z. B. Diarrhoe, Übelkeit, Abdominalschmerz, Schmerzen im Oberbauch) und eine Lymphopenie (Liang et al. 2020). Gastrointestinale Ereignisse sind unter DMF häufiger als unter Therapie mit Beta-Interferonen, Fingolimod, Natalizumab oder Teriflunomid (Hutchinson et al. 2014). Die Häufigkeit einer Proteinurie im Vergleich zu mit Plazebo behandelten Patienten war in den Zulassungsstudien mit 9 % versus 7 % erhöht. Eine Niereninsuffizienz ist bislang jedoch nur unter dem Vorläuferpräparat mit den Bestandteilen DMF und Ethylhydrogenfumarat beschrieben.

Bei Patienten unter Therapie mit DMF treten vermehrt Varizella-Zoster-Infektionen auf. Außerdem muss mit einer Reduktion der Lymphozytenzahl (um ca. 15–30 % vom Ausgangswert) gerechnet werden. In den Zulassungsstudien kam es bei 6 % der mit DMF behandelten Patienten zu Lymphopenien $< 500/\mu\text{l}$ (gegenüber 1 % der mit Plazebo behandelten Patienten). Im Verlauf der Therapie bleiben die Lymphozytenwerte stabil und erholen sich bei Absetzen der Therapie über Wochen, mitunter aber auch Monate (Mehta et al. 2019; Chan et al. 2020).

Unter DMF sind bei MS-Patienten bis Ende 2020 elf Fälle einer PML aufgetreten, acht davon nach einer anhaltenden mäßigen bis schweren Lymphopenie, drei aber auch nach einer nur leichten Lymphopenie ($\geq 800/\mu\text{l}$). Bei Patienten mit anhaltender mäßiger Reduktion der absoluten Lymphozytenzahlen ($\geq 500/\mu\text{l}$, aber $< 800/\mu\text{l}$) über mehr als sechs Monate ist die Fortsetzung der DMF-Therapie daher zu überdenken. Tritt eine Lymphopenie $< 500/\mu\text{l}$ auf, muss die Therapie pausiert werden. Bei einer über sechs Monate anhaltenden Lymphopenie $< 500/\mu\text{l}$ muss die DMF-Therapie beendet werden (Rote-Hand-Brief 2020).

Adhärenz/Akzeptanz

In den Phase-III-Studien nahmen 70–77 % der Patienten DMF über die volle Studienlaufzeit von zwei Jahren (Fox et al. 2012; Gold et al. 2012); in der Extensionsstudie ENDORSE wurden nach einer Dauer von mind. drei weiteren Jahren davon noch ca. 70 % mit DMF behandelt (Gold et al. 2017). Im Hinblick auf die Akzeptanz der Therapie bei Patienten und behandelnden Neurologen spielen im Wesentlichen Hitzegefühl/„Flush“, gastrointestinale Beschwerden, die zum Teil erhebliche Lymphopenie sowie das potenzielle Risiko einer PML eine Rolle.

aus [Empfehlung A18](#): Dimethylfumarat wird der Wirksamkeitskategorie 1 (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Plazebo von 30–50 %) zugeordnet.

Zum konkreten Einsatz von Dimethylfumarat sei auf **Kapitel A.3.** und **Kapitel C** verwiesen.

Diroximelfumarat

Mit dem Ziel, die Verträglichkeit der Therapie mit Fumarsäureestern zu verbessern, wurde Diroximel-fumarat (DRF) entwickelt und in den USA im Oktober 2019 als Vumerity® zur Behandlung von Erwachsenen mit schubförmiger MS zugelassen. In der Interimsanalyse von 696 Patienten der laufenden Open-label-Phase-III-Studie EVOLVE-MS-1 zeigte DRF eine gute Verträglichkeit und eine im Vergleich zu den Phase-III-Studien von DMF vergleichbare Wirksamkeit hinsichtlich Schubrate und MRT-Parametern (Naismith et al. 2020a). In der EVOLVE-MS-2-Studie zeigte DRF im direkten Vergleich mit DMF eine signifikant bessere gastrointestinale Verträglichkeit (Naismith et al. 2020b).

B.4 Teriflunomid

Indikation laut Fachinformation

Teriflunomid (Aubagio®) ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose zugelassen. Teriflunomid wird einmal täglich als Tablette (14 mg) eingenommen.

Wirkmechanismus

Teriflunomid ist der aktive Metabolit von Leflunomid, einer Substanz, die bereits seit 1998 zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis eingesetzt wird. Als Hauptwirkmechanismus gilt die nicht kompetitive, reversible Blockade des für die De-novo-Synthese von Pyrimidin-Nucleobasen wichtigen mitochondrialen Enzyms Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHODH) (Warnke et al. 2013).

Die Einnahme von Teriflunomid bewirkt innerhalb von sechs Wochen eine anhaltende mittlere Abnahme der Leukozytenzahlen um etwa 15 % sowie eine Abnahme der Thrombozytenzahlen um < 10 %. Pharmakokinetische Besonderheiten von Teriflunomid sind die Rezirkulation über den enterohepatischen Kreislauf sowie eine hohe Plasmaeiweißbindung, sodass es durchschnittlich acht Monate (individuell bis zu zwei Jahre) dauern kann, bis nach Absetzen die Plasmakonzentration auf unter 0,02 mg/l abfällt (Fachinformation Aubagio®). Bei dieser Konzentration ist, basierend auf Tierdaten, ein ausreichend reduziertes terotogenes Risiko erreicht (Warnke et al. 2013). Colestyramin (8 g, 3 x/d) oder Aktivkohle (50 g, 2 x/d), jeweils für elf Tage, führen zur beschleunigten Elimination.

Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Teriflunomid auf die jährliche Schubrate bei RRMS im Vergleich zu Plazebo wurde für zwei Dosierungen (7 mg/d und die von der EMA zugelassenen 14 mg/d) in zwei Phase-III-Studien nachgewiesen, der TEMSO-Studie (O'Connor et al. 2011) sowie der TOWER-Studie (Confraveux et al. 2014). Ein signifikanter Effekt auf die Behinderungsprogression ist in beiden Studien nur für die 14-mg-Dosierung belegt. Ein Cochrane-Artikel spricht jedoch von niedriger Qualität der Evidenz, wobei insbesondere die Qualität der Verblindung bei der Schubanalyse (keine Rater-Verblindung) und die hohe Rate von Studienabbruchern (20–30 %) kritisiert werden (He et al. 2016).

In einer weiteren Phase-III-Studie, der TOPIC-Studie, wurde gezeigt, dass die Behandlung mit Teriflunomid nach einer ersten demyelinisierenden Episode das Risiko für das Auftreten eines zweiten Schubereignisses reduziert (Miller et al. 2014). In einem Cochrane Review, der sich Therapeutika-übergreifend mit den Effekten einer Immuntherapie nach dem ersten klinischen Ereignis beschäftigte, wurde dieser Effekt für Teriflunomid gegenüber Plazebo, bezogen auf die Schubrate und Behinderungsprogression, als gering und unsicher eingestuft, zugleich aber ähnlich bewertet wie z. B. für Interferon-beta 1a (Rebif®) (Filippini et al. 2017).

In den Extensionsstudien der genannten Phase-III-Studien zeigte sich ein anhaltender Effekt ohne neue Sicherheitssignale (O'Connor et al. 2016; Miller 2017; Miller et al. 2019 und 2020).

Zusätzlich wurde in der TENERE-Studie die Wirksamkeit von Teriflunomid in beiden Dosierungen mit der von Interferon-beta 1a 44 µg s. c. verglichen. Diese Studie wurde als „non-inferiority“-Studie aufgelegt, die den Nachweis einer Nichtunterlegenheit zum Ziel hat. Endpunkt war die Zeit bis zum Therapieversagen, definiert als Auftreten eines bestätigten Schubereignisses oder als dauerhaftes Beenden der Behandlung aus jedweder Ursache, und hinsichtlich dieses Endpunktes war Teriflunomid dem Beta-Interferon tatsächlich *nicht unterlegen* (Vermersch et al. 2014).

Da sich nach Bewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in dieser Studie entsprechend aber auch keine *Überlegenheit* hinsichtlich Schubrate, Behinderungsprogression und Lebensqualität gegenüber der Interferontherapie fand, wurde der Zusatznutzen von Teriflunomid verneint (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013).

Die *Überlegenheit* einer CD20-Therapie mit Ofatumumab gegenüber Teriflunomid, in Bezug auf die jährliche Schubrate, konnte dagegen in zwei kürzlich publizierten Phase-III-Studien (ASCLEPIOS I und II) gezeigt werden (Hauser et al. 2020).

Daten aus großen „Real World“-Kohorten zeigen zudem eine Teriflunomid überlegene Wirksamkeit von Fingolimod, nicht jedoch von Dimethylfumarat (Kalincik et al. 2019; Laplaud et al. 2019).

Nebenwirkungen und Risiken

Eine Abnahme der Leukozytenzahlen um etwa 15 % sowie eine Abnahme der Thrombozytenzahlen um bis zu 10 % sind typische Therapieeffekte.

Zu den sehr häufigen (> 10 %) Nebenwirkungen zählen Anstiege der Transaminasen (insbesondere ALT), Kopfschmerzen, Haarverdünnung, Diarrhoe und Übelkeit (gemäß Fachinformation Aubagio®). Vonseiten des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurden insbesondere die Alopezie („beträchtlich“) und die Diarrhoe („gering“) als hindernde Faktoren in Bezug auf einen Zusatznutzen im Vergleich zu Interferon-beta 1a s. c. gesehen, wobei auf der anderen Seite das Ausbleiben von lokalen Spritzennebenwirkungen/grippeähnlichen Symptomen als „beträchtlicher“ Vorteil eingeschätzt wurde (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2013).

Zu den häufigen (> 1 %) Nebenwirkungen zählen weitere Blutbildveränderungen (Neutropenie, Anämien) und Infektionen, beispielsweise der oberen Atemwege oder auch Herpes labialis. Die Rate an schweren Infektionen im Vergleich zu Placebo unterschied sich in den Zulassungsstudien allerdings nicht (Warnke et al. 2013). Schwere Infektionen, einschließlich Sepsis mit z. T. fatalem Ausgang, wurden nach Markteinführung berichtet (gemäß Fachinformation Aubagio®), das Ausmaß der therapieinduzierten Leukopenie und das Risiko schwerer Infektionen scheinen sich jedoch in der Langzeittherapie mit Teriflunomid nicht wesentlich zu verändern (Comi et al. 2020). Eine genuin auf eine Teriflunomid-Behandlung zurückzuführende PML-Infektion ist bisher nicht beschrieben.

Gelegentlich (> 0,1 %) wird in der Fachinformation außerdem über das Auftreten von peripheren Neuropathien berichtet. Hinweise auf ein systematisch erhöhtes Neoplasierisiko ergaben sich für Teriflunomid bislang auch in den Extensionsstudien nicht (O'Connor et al. 2011). Aufgrund der bereits für Leflunomid nachgewiesenen Teratogenität aus Tierversuchen müssen Patientinnen, die Teriflunomid einnehmen, sichere kontrazeptive Maßnahmen ergreifen (siehe Kapitel C.1.3.3.).

Adhärenz/Akzeptanz

Detaillierte Analysen zur Therapieadhärenz außerhalb klinischer Studien liegen nicht vor. Auffällig ist die hohe generelle Drop-out-Rate in den Zulassungsstudien TOWER und TEMSO, die sich jedoch in Beobachtungsstudien unter Teriflunomid nicht reproduziert (Kallmann et al. 2019). Negativen Einfluss auf die Akzeptanz der Therapie bei Patienten und behandelnden Neurologen in der klinischen Praxis haben

mutmaßlich die potenzielle Teratogenität der Substanz, die lange Eliminationshalbwertszeit, die Notwendigkeit von häufigen Kontrollen der Transaminasen sowie die Alopezie. Positiv ist die nur einmal tägliche orale Einnahme, welche zu großen Teilen die Patientenzufriedenheit nach Umstellung von alternativen Medikamenten (insbesondere Spritzentherapeutika) erklären könnte (Coyle et al. 2017).

aus Empfehlung A18: Teriflunomid wird der Wirksamkeitskategorie 1 (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Plazebo von 30–50 %) zugeordnet.

Zum konkreten Einsatz von Teriflunomid sei auf **Kapitel A.3.** und **Kapitel C** verwiesen.

B.5 Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptor-Modulatoren

B.5.1 Fingolimod

Indikation laut Fachinformation

Fingolimod (Gilenya®) ist zur Behandlung von Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose ab einem Alter von zehn Jahren zugelassen, wenn trotz eines vollständigen und angemessenen Zyklus einer anderen immunmodulatorischen Therapie weiter eine hohe Krankheitsaktivität besteht. Fingolimod kann primär angewandt werden, wenn in einem Jahr mindestens zwei Schübe mit Behinderungsprogression aufgetreten sind und im MRT mindestens eine Gadolinium-aufnehmende Läsion oder eine signifikante Zunahme der T2-Läsionen nachzuweisen ist.

In den Zulassungsstudien für Erwachsene waren ca. 60 % der eingeschlossenen Patienten behandlungsnaiv und hatten ca. zwei Schübe in den vorausgegangenen zwei Jahren. Der mediane EDSS lag bei 2,0. In der zulassungsrelevanten Studie für Kinder (ab zehn Jahren) waren knapp 70 % der eingeschlossenen Patienten behandlungsnaiv und hatten durchschnittlich zweieinhalb Schübe in den vergangenen zwei Jahren.

Die zugelassene Dosis beträgt 0,5 mg/d ab einem Körpergewicht von 40 kg bzw. 0,25 mg/d bei einem Körpergewicht ≤ 40 kg.

Wirkmechanismus

Fingolimod ist ein strukturelles Analogon des Sphingosin-1-Phosphats (S1P) und bindet nach Phosphorylierung in vivo an vier der fünf Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptoren (S1P₁, S1P₃, S1P₄ und S1P₅). Seine Hauptwirkung entfaltet Fingolimod durch einen funktionellen Antagonismus an S1P₁, indem es zur Internalisierung des Rezeptors führt (Matloubian et al. 2004). Wenn bestimmte Untergruppen von Lymphozyten Konzentrationsunterschiede von S1P nicht mehr detektieren können, werden sie im Thymus und in sekundären lymphatischen Geweben sequestriert. Betroffen sind hier vor allem naive T-Zellen und sogenannte Central memory-T-Zellen sowie naive B-Zellen.

Die Gabe der für die Behandlung der aktiven schubförmigen MS zugelassenen Dosis von 0,5 mg Fingolimod pro Tag führt im peripheren Blut innerhalb von zwei Wochen zu einer Lymphopenie von ca. 25–30 % des Ausgangswerts (Francis et al. 2014). Nach Absetzen von Fingolimod ist nach zwei Wochen bereits ein deutlicher Anstieg der Gesamtlymphozytenzahl im peripheren Blut zu verzeichnen, der Ausgangswert wird aber oft erst nach Monaten wieder erreicht (Ghadiri et al. 2017).

Wirksamkeit

Für RRMS-Patienten sind drei Phase-III-Studien mit Fingolimod publiziert mit zusammen 2.934 Patienten (FREEDOMS (Kappos et al. 2010), FREEDOMS II (Calabresi et al. 2014) und TRANSFORMS (Cohen et al. 2010)). In FREEDOMS und FREEDOMS II wurde Fingolimod bei RRMS-Patienten mit aktiver MS (definiert als ≥ 1 Schub im Jahr vor Studieneinschluss oder ≥ 2 Schübe in den letzten beiden Jahren vor Studieneinschluss) über zwei Jahre mit Placebo verglichen, in TRANSFORMS über ein Jahr mit Interferon-beta 1a i. m. In allen drei Studien war Fingolimod der Vergleichsgruppe hinsichtlich der Schubratenreduktion (primärer Endpunkt) überlegen (siehe Tabelle B5). In Bezug auf die Reduktion von Behinderungsprogression (sekundärer Endpunkt) war Fingolimod nur in der FREEDOMS-Studie dem Placebo überlegen, nicht aber in den anderen beiden Studien (Tabelle B5). Bei der Bewertung der Ergebnisse ist zu beachten, dass alle drei Studien zunächst mit zwei verschiedenen Fingolimod-Dosen (nämlich 0,5 mg/d und 1,25 mg/d) starteten. Bei der höheren Fingolimod-Dosis brachen mehr Studienteilnehmer die Behandlung ab. Da sich keine Überlegenheit der höheren Dosis in Bezug auf die klinischen Effekte zeigte, wurde nur die 0,5-mg-Dosis zugelassen.

Ein Cochrane Review zu Fingolimod konstatiert einen Vorteil der Substanz gegenüber Placebo hinsichtlich der Schubratenreduktion, aber nicht hinsichtlich einer Verhinderung von Behinderungsprogression (La Mantia et al. 2016). Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) sieht für Fingolimod bei Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig remittierender Multipler Sklerose einen geringen

Zusatznutzen gegenüber Beta-Interferon 1a oder Glatirameracetat (Gemeinsamer Bundesausschuss 2015). Daten aus einer großen „Real World“-Kohorte (MSBase) zeigen zudem eine überlegene Wirksamkeit von Fingolimod gegenüber Dimethylfumarat und Teriflunomid (Kalincik et al. 2019).

Bei Kindern wurde Fingolimod in einer Phase-III-Studie gegen Interferon-beta 1a i. m. über zwei Jahre untersucht (RRMS mit ≥ 1 Schub im Jahr vor Studieneinschluss oder \geq zwei Schüben in den letzten beiden Jahren vor Studieneinschluss oder mit Nachweis mindestens einer Gadolinium-aufnehmenden Läsion in den sechs Monaten vor Studieneinschluss) (PARADIGMS) (Chitnis et al. 2018). 107 Kinder wurden mit Fingolimod (mit 0,5 mg/d bei einem Körpergewicht von mind. 40 kg und mit 0,25 mg/d bei einem Körpergewicht bis zu 40 kg) behandelt und 108 Kinder mit Interferon-beta 1a i. m. (30 µg/Woche). Fingolimod war Interferon-beta 1a i. m. hinsichtlich der Reduktion der jährlichen Schubrate (primärer Endpunkt) überlegen (siehe Tabelle B5).

Eine weitere Phase-III-Studie beschäftigte sich mit der Wirksamkeit von Fingolimod bei Patienten mit PPMS (INFORMS) (Lublin et al. 2016). Hier wurden 336 PPMS-Patienten, die mindestens drei Jahre mit Fingolimod 0,5 mg/d behandelt wurden, mit 487 Placebo-behandelten PPMS-Patienten verglichen. Diese Studie war im Hinblick auf den primären klinischen Endpunkt (Reduktion des Anteils der Patienten mit Behinderungsprogression) negativ.

In der Indikation SPMS wurde Fingolimod nicht untersucht. Es liegen auch keine randomisierten kontrollierten Studien zur Wirksamkeit von Fingolimod in reduzierter Dosis bzw. erweitertem Dosierungsintervall (z. B. jeden zweiten Tag) in jedweder Indikation vor. In einer Kohortenstudie zur Gabe von Fingolimod in reduzierter Dosis (z. B. 0,5 mg jeden zweiten Tag) stieg unter Dosisreduktion das Risiko erneuter Krankheitsaktivität (Zecca et al. 2017).

Empfehlung B2 (Konsens): Fingolimod soll nicht bei Patienten mit PPMS eingesetzt werden.

Empfehlung B3 (Konsens): Patienten mit SPMS sollen nicht auf Fingolimod eingestellt werden.

Nebenwirkungen und Risiken

Das Auftreten einer Lymphopenie (25–30 % des Ausgangswerts) ist eine typische Folge der Therapie. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen von Fingolimod, die

bereits in den Phase-III-Studien bekannt wurden, sind kardiale Reizleitungsstörungen, Infektionen und das Makulaödem:

In den Phase-II- und -III-Studien traten bei Ersteinstellung mit Fingolimod häufig ($1\% \leq$ Inzidenz $< 10\%$) und signifikant häufiger als in den Kontrollgruppen Bradykardien auf, insbesondere Sinusbradykardien, AV-Blockierungen I. und II. Grades (Typ Wenckebach). Aus diesem Grund ist ein EKG-Monitoring bei Erstgabe oder einer für mehr als 14 Tage unterbrochenen (und zuvor bereits mehr als einen Monat bestehenden) Therapie vorgeschrieben. Höhergradige Reizleitungsstörungen (AV-Block II. Grades Typ Mobitz und AV-Block III. Grades) wurden in einer Open-label-Phase-III-Studie, in die auch Patienten mit bestimmten vorbestehenden Herzrhythmusstörungen (einschließlich AV-Block II. Grades Typ Wenckebach) eingeschlossen wurden, nicht beobachtet (Gold et al. 2014).

Fingolimod ist daher kontraindiziert bei Patienten mit AV-Block II. Grades Typ Mobitz oder AV-Block III. Grades, Sick-Sinus-Syndrom oder QTc-Intervall ≥ 500 Millisekunden; bei Patienten mit schweren Herzrhythmusstörungen, die Antiarrhythmika der Klasse Ia oder III benötigen, und Patienten mit Herzinfarkt, dekompensierter Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III/IV) oder instabiler Angina pectoris, ischämischem Schlaganfall oder TIA in den vorhergehenden 6 Monaten (Rote-Hand-Brief Gilenya[®] 2017).

Sehr häufige Infektionen unter Fingolimod (Inzidenz $\geq 10\%$) sind Influenza-Infektionen und Sinusitiden. Häufig ($1\% \leq$ Inzidenz $< 10\%$) treten Bronchitiden, Tinea-versicolor-Infektionen und Herpesvirus-Infektionen auf. In der TRANSFORMS-Studie gab es in der 1,25-mg/d-Fingolimod-Gruppe zwei Todesfälle durch Herpes-Infektionen: eine primäre Varizella Zoster (VZV)-Infektion und eine Herpes-simplex-Enzephalitis. Dies führte zur dringenden Empfehlung, bei VZV-Antikörper-negativen MS-Patienten, die auf Fingolimod eingestellt werden sollen, eine VZV-Impfung durchzuführen. Unter Fingolimod wurden disseminierte Kryptokokkosen (Huang 2015; Forrestel et al. 2016) und Kryptokokken-Meningitiden (Achnichts et al. 2015; Pham et al. 2017) beobachtet.

Bis Ende August 2020 wurden bei mehr als > 307.200 mit Fingolimod behandelten Patienten (> 836.200 Patientenjahre) 40 PML-Fälle berichtet, die nicht als Natalizumab-„Carry-over“-PML angesehen werden konnten. Das PML-Risiko unter Fingolimod wurde unlängst auf 0,069 pro 1.000 Patienten geschätzt (Berger et al. 2018).

Ein Makulaödem war unter Fingolimod in den Zulassungsstudien eine gelegentliche Nebenwirkung ($0,1\% \leq$ Inzidenz $< 1\%$), wobei Diabetiker von den Zulassungsstudien ausgeschlossen waren.

Nach Markteinführung bestätigte sich, dass eine Behandlung mit Fingolimod das Risiko für Lymphome und vor allem Hauttumore erhöht. Basalzellkarzinome der Haut

sind unter Fingolimod häufig ($1\% \leq \text{Inzidenz} < 10\%$), Melanome treten gelegentlich auf ($0,1\% \leq \text{Inzidenz} < 1\%$).

Einzelfallberichte beschreiben bei mit Fingolimod behandelten MS-Patienten das Auftreten eines posterioren reversiblen Enzephalopathiesyndroms (PRES) (Linda & von Heijne 2015), eines hämophagozytischen Syndroms (Ikumi et al. 2016) und von atypischen (tumefaktiven) MS-Verläufen (Pilz et al. 2013).

Mit Blick auf das Risiko schwerwiegender Infektionen wurden hinsichtlich der therapieinduzierten Lymphopenie vorsorglich Toleranzgrenzen festgelegt: bei einer bestätigten Lymphozytenzahl von $< 200/\mu\text{l}$ muss die Behandlung bis zur Erholung pausiert werden und bei wiederholtem Unterschreiten abgebrochen werden.

Fingolimod ist teratogen; die Anwendung in und direkt vor einer Schwangerschaft ist streng kontraindiziert (Rote Hand Brief Gilenya® 2019) (siehe auch Kapitel C.1.3.4.).

Unter der Therapie mit Fingolimod kommt es häufig zu einem Anstieg der Leberenzyme. Relevante arzneimittelinduzierte Leberschädigungen (DILI) sind beschrieben, darunter auch drei Patienten mit einem Leberversagen, das eine Transplantation notwendig machte. Regelmäßige Laborkontrollen der Leberfunktion einschl. des Bilirubins sind daher essenziell (Rote-Hand-Brief Gilenya® 2020).

Adhärenz/Akzeptanz

In den Phase-III-Studien war die Adhärenz zur Behandlung mit Fingolimod in der 0,5-mg/d-Dosis besser als zu Plazebo oder Interferon-beta 1a. Die Persistenz der Fingolimod-Therapie bewegte sich zwischen 75 % und 90 % im ersten Jahr und zwischen 60 % und 80 % am Ende des zweiten Jahres (Laroni et al. 2017; Zimmer et al. 2017). Im Vergleich dazu war die Persistenz der injizierbaren Basistherapien am Ende des zweiten Jahres bei 30 % bis 50 % (Burks et al. 2017; Spelman et al. 2017).

Therapie-Deeskalation, Therapie-Ausstieg

Randomisierte kontrollierte Studien liegen hierzu nicht vor. In mehreren Fallserien wird jedoch berichtet, dass es in ca. 10 % der Fälle nach Absetzen von Fingolimod zu *Rebound*-Phänomenen kommt, d. h., dass innerhalb von zwölf Wochen nach Absetzen von Fingolimod eine höhere Krankheitsaktivität als vor Beginn der Behandlung auftritt (Hatcher et al. 2016).

aus Empfehlung A18: Fingolimod wird der Wirksamkeitskategorie 2 (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Plazebo von 50–60 %) zugeordnet.

Zum konkreten Einsatz von Fingolimod sei auf **Kapitel A.3.** und **Kapitel C** verwiesen.

B.5.2 Siponimod

Indikation laut Fachinformation

Siponimod (Mayzent[®]) ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung, zugelassen (aktive SPMS).

Die zugelassene Standarddosis ist 1 Tablette (2 mg) täglich, aber abhängig vom CYP2C9-Genotyp des Patienten: Siponimod darf wegen Akkumulation des Wirkstoffs bei den Genotypen 1/3 und 2/3 nur in einer verminderten Dosis (1 mg/d; 4 Tabl. zu 0,25 mg) verabreicht werden; beim Genotyp 3/3 ist es sogar kontraindiziert; bei Patienten mit anderem CYP2C9-Genotyp ist die Standarddosis von Siponimod 2 mg zu verabreichen. Siponimod wird über fünf Tage eindosiert (0,25 mg – 0,25 mg – 0,5 mg – 0,75 mg – 1,25 mg). Bei der Erstgabe ist eine ärztliche Überwachung auf Bradykardie nur bei Patienten mit bestimmten (bradykarden) Herzerkrankungen erforderlich.

Die kardiologischen/zerebrovaskulären Kontraindikationen von Siponimod entsprechen denen von Fingolimod.

Wirkmechanismus

Siponimod ist ein S1P-Rezeptor-Agonist mit präferenzzieller Bindung an S1P1- und S1P5-Rezeptoren. Die Halbwertszeit von Siponimod ist deutlich kürzer als die von Fingolimod. Wird die Behandlung für mindestens vier Tage unterbrochen, muss eine erneute Eindosierung erfolgen. Neben dem als Klasseneffekt zu betrachtenden Wirkmechanismus, die Zahl funktioneller Lymphozyten im peripheren Blut zu reduzieren, werden auch zusätzliche direkte Effekte im ZNS diskutiert (Kipp 2020).

Wirksamkeit

Siponimod wurde in einer MRT-basierten Phase-II-Dosisfindungsstudie (BOLD-Studie; Selmaj et al. 2013) und einer großen Phase-III-Studie mit klinischem Endpunkt (EXPAND-Studie; Kappos et al. 2018) untersucht. Während in der Phase-II-Studie RRMS-Patienten untersucht wurden, schloss die Phase-III-Studie EXPAND nur SPMS-Patienten ein (EDSS 3,0 bis 6,5; Alter 18 bis 60 Jahre). Die Patienten mussten dabei in den vorvergangenen zwei Jahren eine Behinderungsprogression erfahren haben und durften in den letzten drei Monaten vor Einschluss keinen Schub erlitten haben. In EXPAND erhielten diese Patienten 2 mg Siponimod täglich versus Plazebo (2 : 1) bis

zum Erreichen des primären Endpunkts – eine nach drei Monaten bestätigte Behinderungsprogression – bzw. über maximal drei Jahre. Die Behandlung mit Siponimod führte zu einer signifikanten Reduktion des Risikos, eine bestätigte Behinderung zu entwickeln, wobei nur gut 30 % der mit Plazebo behandelten Patienten den primären Endpunkt erreichten. Die relative Risikoreduktion betrug 21 %, die absolute Risikoreduktion 5,5 %, und profitiert haben insbesondere die Patienten mit einer aktiven SPMS (mit Schüben in den vorvergangenen zwei Jahren oder Schüben während der Studie oder Gd-aufnehmenden Läsionen bei Einschluss oder neuen T2-Läsionen im Verlauf der Studie). Zudem konnte die Studie keinen signifikanten Unterschied in der Gehgeschwindigkeit zwischen Siponimod- und Plazebo-behandelten Patienten feststellen.

Nebenwirkungen und Risiken

Trotz des selektiven Bindungsprofils unterscheidet sich das Nebenwirkungsprofil von Siponimod nicht wesentlich von dem von Fingolimod. Siponimod ist in der Schwangerschaft streng kontraindiziert und sollte in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn auch bei Siponimod bisher noch nicht konkret beobachtet, besteht nach Absetzen von Siponimod wie bei Fingolimod das Risiko für eine überschießend wiederkehrende Krankheitsaktivität (*Rebound*; mutmaßlicher Klasseneffekt).

Adhärenz/Akzeptanz

Post-Marketing-Daten zur Adhärenz und Akzeptanz liegen bisher nicht vor. In der Phase-III-EXPAND-Studie nahmen bei Studienende (einer medianen Behandlungsdauer von 18 Monaten) noch ca. 80 % der Patienten das Medikament ein (Kappos et al. 2018).

Zum konkreten Einsatz von Siponimod sei auf **Kapitel A.3.** und **Kapitel C** verwiesen.

B.5.3 Ozanimod

Indikation laut Fachinformation

Ozanimod (Zeposia[®]) ist für die Behandlung von Erwachsenen mit *aktiver* schubförmig remittierender MS (RRMS) zugelassen. In den USA ist Ozanimod für alle aktiven Formen der MS zugelassen, d. h. für die schubförmige MS, das klinisch isolierte Syndrom und die aktive sekundär progrediente MS.

Die zugelassene Dosis von Ozanimod ist 0,92 mg/d (enthalten in einer Hartkapsel mit 1 mg Ozanimodhydrochlorid). Ozanimod wird über sieben Tage eindosiert (4 Tage

0,23 mg/d, 3 Tage 0,46 mg/d). Bei der Erstgabe ist eine ärztliche Überwachung auf Bradykardie nur bei Patienten mit bestimmten (bradykarden) Herzerkrankungen erforderlich.

Die kardiologischen/zerebrovaskulären Kontraindikationen von Ozanimod entsprechen denen von Fingolimod.

Wirkmechanismus

Ozanimod ist wie Siponimod ein selektiver S1P1- und S1P5-Rezeptor-Agonist. Die Halbwertszeit von Ozanimod ist mit der von Fingolimod vergleichbar. Wird eine (zumindest schon vier Wochen durchgeführte) Behandlung mit Ozanimod für mehr als 14 Tage unterbrochen, muss eine erneute Eindosierung erfolgen.

Wirksamkeit

Ozanimod konnte bei Patienten mit relapsierender MS in einer Phase-II-Studie (RADIANCE) gegen Plazebo (Cohen et al. 2016) und in zwei Phase-III-Studien (RADIANCE und SUNBEAM) gegen Interferon-beta1a i. m. (Cohen et al. 2019; Comi et al. 2019) eine signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate bewirken, zeigte jedoch keinen Effekt auf eine (nach drei Monaten bestätigte) Behinderungsprogression. In den Phase-III-Studien waren 98 % der Studienteilnehmer Patienten mit schubförmig remittierender MS (RRMS) und 2 % Patienten mit schubförmig progredienter MS.

In der nun zugelassenen Dosierung wurden keine Patienten mit aktiver sekundär progredienter MS eingeschlossen. Es liegen also bisher keine Primärdaten zur Wirksamkeit von Ozanimod bei Patienten mit SPMS vor.

Nebenwirkungen und Risiken

Die Nebenwirkungen von Ozanimod entsprechen generell denen von Fingolimod. Lymphopenien, AV-Blockierungen und pathologische Leberenzyme sind aber nach derzeitiger Studienlage seltener (Swallow et al. 2020). Ozanimod ist in der Schwangerschaft streng kontraindiziert und sollte in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn auch bei Ozanimod bisher noch nicht konkret beobachtet, besteht nach Absetzen von Ozanimod wie bei Fingolimod das Risiko für eine überschießend wiederkehrende Krankheitsaktivität (*Rebound*; mutmaßlicher Klasseneffekt).

Adhärenz/Akzeptanz

Post-Marketing-Daten zur Adhärenz und Akzeptanz liegen bisher nicht vor. In den 12 bzw. 24 Monaten laufenden Phase-III-Studien war die Adhärenz sowohl zu Ozanimod als auch zum Beta-Interferon hoch (Cohen et al. 2019; Comi et al. 2019).

aus Empfehlung A18: Ozanimod wird der Wirksamkeitskategorie 2 (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Plazebo von 50–60 %) zugeordnet.

Zum konkreten Einsatz von Ozanimod sei auf **Kapitel A.3.** und **Kapitel C** verwiesen.

B.6 Cladribin

Indikation laut Fachinformation

Cladribin (Mavenclad®) ist für die Therapie von erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose zugelassen. „Hochaktiv“ wurde in der Studie, die zur Zulassung führte, definiert als: a) Patienten, die im vorausgegangenen Jahr einen Schub und mindestens eine Kontrastmittel- aufnehmende Läsion, alternativ neun oder mehr T₂-Läsionen während der Behandlung mit anderen Immuntherapien hatten, b) Patienten mit zwei Schüben oder mehr im vorausgegangenen Jahr, unabhängig davon, ob sie mit einer Immuntherapie behandelt wurden oder nicht.

Eine Therapie mit Cladribin dauert zwei Jahre. Cladribin wird dabei jährlich in jeweils zwei Kurzzeiteinnahmephasen an jeweils vier bis fünf Tagen in zwei aufeinanderfolgenden Monaten verabreicht (entsprechend einer kumulativen Gesamtdosis von 3,5 mg/kg Körpergewicht).

Wirkmechanismus

Das synthetische Purinnukleosid-Analogon wurde ursprünglich für die Behandlung hämatologischer Neoplasien entwickelt und in der Europäischen Union als Injektionslösung für die Behandlung der Haarzell-Leukämie zugelassen. Cladribin gelangt über Purinnukleosid-Transporterproteine in die Körperzellen und wird durch Kinasen sequenziell zum aktiven Metaboliten Cladribin-Triphosphat phosphoryliert. Dies erfolgt aufgrund des hohen Verhältnisses der Enzymaktivitäten von Desoxycytidinkinase und Desoxynukleotidase insbesondere in CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen sowie in geringerer Ausprägung auch in B-Zellen. Cladribin-Triphosphat erzeugt u. a. über die Inhibition von DNA-Reparaturmechanismen (ruhende Lymphozyten) bzw. DNA-Synthese (proliferierende Lymphozyten) Apoptose und gezielt eine prolongierte Lymphopenie (Normalisierung der T-Zellen mehrheitlich binnen 90 Wochen und der B-Zellen binnen 48 Wochen) (Leist & Weissert 2011).

Wirksamkeit

In der Phase-III-Studie CLARITY wurde Cladribin gegen Plazebo bei Patienten mit RRMS getestet; Patienten mit SPMS und aufgesetzten Schüben wurden hier nicht eingeschlossen. Die Studie erreichte den primären Endpunkt und wies für beide Dosierungen (kumulative Gesamtdosis in zwei Jahren 3,5 mg/kg Körpergewicht oder 5,25 mg/kg Körpergewicht) eine signifikante Reduktion der Schubrate nach. In den Cladribin-Armen war auch der Anteil der Patienten, die eine über mindestens drei Monate anhaltende Behinderungsprogression aufwiesen, geringer (Giovannoni et al. 2010) (siehe Tabelle B6).

Die über zwei Jahre angelegte und durch den Sponsor vorzeitig beendete Phase-III-ORACLE-MS-Studie, in die Patienten mit einem klinisch isolierten Syndrom (KIS) eingeschlossen wurden, erreichte ebenfalls den primären Endpunkt und zeigte, dass die Therapie mit Cladribin die nach den Poser-Kriterien definierte Zeit bis zur Konversion in eine sichere MS (CDMS) verzögert und das Risiko, im Studienzeitraum von zwei Jahren einen zweiten Schub zu erleiden, reduziert (Leist et al. 2014) (siehe Tabelle B6). Eine Zulassung für die Therapie des KIS liegt nicht vor.

Die Phase-II-Studie ONWARD zeigte, dass die Therapie mit Cladribin zusätzlich zu Interferon-beta 1a s. c. gegenüber Plazebo in Kombination mit Interferon-beta bei Patienten, die unter Immuntherapie mit Interferon-beta fortgesetzt Krankheitsaktivität aufwiesen (hierunter 26 Patienten (14,5 %) mit SPMS und aufgesetzten Schüben), die Schubfrequenz zu reduzieren vermag (Montalban et al. 2018) (siehe Tabelle B6).

In die Verlängerungsstudie CLARITY-EXTENSION (CLARITY-EXT), in der Patienten, die in der Kernstudie Plazebo erhalten hatten, Cladribin (3,5 mg/kg KG) erhielten, und Patienten, die in der Kernstudie Cladribin (3,5 oder 5,25 mg/kg KG) erhalten hatten, entweder erneut Cladribin (3,5 mg/kg KG) oder Plazebo, wurden nur 60 % der Patienten der CLARITY-Studie nachbeobachtet, hierunter nur eine geringe Zahl (n = 89) zulassungskonform behandelte Studienteilnehmer (3,5 mg/kg KG Cladribin kumulativ in Jahr 1 und Jahr 2, Plazebo in Jahr 3 und Jahr 4) (Giovannoni et al. 2017). Die Beobachtung, dass die Effekte der Kernstudie aufrechterhalten blieben, unterliegt deshalb Limitationen.

Gemäß dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ist ein Zusatznutzen einer Behandlung mit Cladribin bei a) RRMS-Patienten ohne bisherige krankheitsmodifizierende Therapie gegenüber einer Behandlung mit einem Beta-Interferon oder Glatirameracetat und bei b) RRMS-Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit Alemtuzumab, Fingolimod, Natalizumab oder, sofern angezeigt, Wechsel innerhalb der Basistherapeutika (Beta-Interferon, Glatirameracetat) *nicht belegt* (Gemeinsamer Bundesausschuss 2018).

Nebenwirkungen und Risiken

In den Phase-II- und -III-Studien traten unter Cladribin sehr häufig Lymphopenien (Nadir vier Monate) und häufig eine moderate Verringerung der Neutrophilenzahl auf. Hierbei betrafen in den Studien CLARITY, CLARITY-EXT und ORACLE-MS Lymphopenien $< 500\text{--}200/\mu\text{l}$ jeweils ca. 25 % und $< 200/\mu\text{l}$ jeweils $< 1\%$ der Patienten. Bei einer in etwa vergleichbaren Gesamtinzidenz von Infektionen (häufig Nasopharyngitis und Infektionen der oberen Atemwege) kamen Herpes-Zoster-Infektionen in den Cladribin-Armen gehäuft (z. B. bei 1,9 % (8/430 Patienten) versus 0 % im Placebo-Arm in CLARITY) und öfter im Zusammenhang mit Lymphopenien $< 200/\mu\text{l}$ (5/8 Patienten) vor (Giovannoni et al. 2010; Cook et al. 2011). Auch schwere Infektionen waren nach Cladribin-Exposition häufiger (z. B. 2,3 % versus 1,6 % im Placebo-Arm in CLARITY). In Einzelfällen traten unter Cladribin-Exposition letale Infektionen auf: einer von insgesamt drei Fällen einer Tuberkulose (je ein Fall in CLARITY (letal), CLARITY-EXT und der Langzeitregisterstudie PREMIERE), einer von zwei Fällen einer Hepatitis-B-Infektion sowie ein im PREMIERE-Register dokumentierter Fall einer herpetischen Meningoenzephalitis (Giovannoni et al. 2010; Cook et al. 2011). Fälle von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) wurden bei mit Cladribin behandelten MS-Patienten bisher nicht beobachtet, jedoch wird in einem Rote-Hand-Brief darauf hingewiesen, dass nach parenteraler Applikation von Cladribin in einem Zeitraum von sechs Monaten bis zu mehreren Jahren Fälle einer PML – teils letal verlaufend und oft im Zusammenhang mit einer anhaltenden Lymphopenie – berichtet wurden (Rote-Hand-Brief Cladribin (Litak[®], Leustatin[®]) 2017).

Da in der CLARITY-Studie in den Cladribin-Armen fünf Neoplasien, jedoch in der Placebo-Gruppe keine Malignome auftraten, wurde der Zulassungsantrag durch die EMA 2011 aufgrund von Sicherheitsbedenken zunächst negativ beschieden. Eine inzwischen vorliegende unabhängige Metaanalyse der Häufigkeit von Malignomen in CLARITY und randomisierten Studien zu anderen MS-Medikamenten ergab für Cladribin keine erhöhte Rate bösartiger Tumoren und eine ungewöhnlich niedrige Inzidenz maligner Erkrankungen im Cladribin-Placebo-Arm gegenüber derer anderer Wirkstoffe (Pakpoor et al. 2015). Diese Analyse umfasste jedoch nur den relativ kurzen Beobachtungszeitraum der jeweiligen Kernstudien und lässt keine finalen Rückschlüsse auf das Langzeitrisiko für Neoplasien zu. In diesem Zusammenhang ist relevant, dass im Vergleich zur parenteralen Verabreichung von Cladribin in der Indikation Haarzell-Leukämie bei oraler Behandlung von MS-Patienten in der zugelassenen Dosierung von 3,5 mg/kg KG die doppelte Gesamtdosis, jedoch verteilt über zwei Jahre, erreicht wird.

Eine integrierte Analyse des gesamten MS-Studienprogramms (CLARITY, CLARITY-EXT, ORACLE-MS und PREMIERE) zeigte Malignome (alle soliden Tumore, kein Organsystem gehäuft betroffen) bei Cladribin-exponierten Patienten häufiger als bei

Plazebo-behandelten Patienten (32 versus vier Fälle). Hierbei traten in den ersten sechs Jahren unter Cladribin im Vergleich zu Plazebo-Exposition Neoplasien tendenziell früher auf, mit einer insgesamt konstanten Inzidenz von 0,38 pro 100 Patientenjahren (erste vier Jahre und danach) versus einer über die Zeit ansteigenden Inzidenz von 0,10 (erste vier Jahre) bzw. 0,57 (danach) (Cook et al. 2019). Sehr häufig kamen Kopfschmerzen und Übelkeit vor.

Adhärenz/Akzeptanz

In den Phase-III-Studien zeigte sich für die zugelassene Dosierung (3,5 mg/kg KG in zwei Jahren) eine gute Adhärenz zur Behandlung mit Cladribin. Die Abbruchraten aufgrund therapieinduzierter Nebenwirkungen (am häufigsten Lymphopenie) lagen zwischen 3 % und \approx 11 %. Detaillierte Analysen zur Therapieadhärenz und zu Laborkontrollen außerhalb klinischer Studien liegen nicht vor. Im Hinblick auf die Akzeptanz der Therapie bei Patienten und behandelnden Neurologen spielen die orale Kurzzeiteinnahme, aber auch die Rate an höhergradigen Lymphopenien, das insgesamt noch unsichere Malignomrisiko, die hohen Behandlungskosten sowie auch die mangelnde Datenlage und folglich Unsicherheit im Hinblick auf eine Re-Therapie bei Cladribin-exponierten Patienten mit unvollständiger Kontrolle der Krankheitsaktivität eine Rolle.

aus Empfehlung A18: Cladribin wird der Wirksamkeitskategorie 2 (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Plazebo von 50–60 %) zugeordnet.

Zum konkreten Einsatz von Cladribin sei auf **Kapitel A.3.** und **Kapitel C** verwiesen.

Empfehlung B4 (starker Konsens): Cladribin soll nur in Zentren eingesetzt werden, die Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose und in der Gabe der Substanz haben und das erforderliche Sicherheitsmonitoring sicherstellen können.

B.7 Natalizumab

Indikation laut Fachinformation

Natalizumab ist zugelassen für die Monotherapie bei Erwachsenen mit hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei a) hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mind. einer krankheitsmodifizierenden Therapie (DMT) oder b) rasch fortschreitender Erkrankung, definiert durch ≥ 2 Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr und mit ≥ 1 Gadolinium-anreichernden Läsion in der MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.

Natalizumab wird in einer Dosis von 300 mg intravenös oder subkutan einmalig alle vier Wochen verabreicht (zugelassenes Dosierungsintervall). Ein verlängertes Verabreichungsintervall (sog. extended interval dosing, EID; üblicherweise alle sechs Wochen) ist zwar mit dem Hinweis auf ein darunter geringeres Risiko für die Entwicklung einer Progressiven Multifokalen Leukenzephalopathie (PML) bei Anti-JC-Virus-Antikörper-positiven Patienten in die Fachinformation aufgenommen worden, jedoch verbunden mit der Warnung, dass die Wirksamkeit eines EID bisher nicht erwiesen ist (Fachinformation Tysabri[®], Stand: 03/2021).

Wirkmechanismus

Natalizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG4-Antikörper, der an das $\alpha 4$ -Integrin, welches insbesondere auf Lymphozyten exprimiert wird, bindet. Hierdurch wird die Interaktion mit dem Liganden VCAM1 an Endothelzellen unterdrückt und somit die Adhäsion und Einwanderung von Lymphozyten in das ZNS verhindert.

Wirksamkeit

In 2003 zeigte erstmals eine Phase-II-Studie in RRMS- und SPMS-Patienten mit Schubaktivität, dass Natalizumab in zwei Dosierungen (3 mg/kg KG und 6 mg/kg KG einmal monatlich i. v. gegen Plazebo) zu einer deutlichen Reduktion KM-aufnehmender Läsionen nach sechs Monaten führt (Miller et al. 2003).

In der Phase-III-AFFIRM-Studie bei RRMS zeigte die Behandlung mit Natalizumab über zwei Jahre gegen Plazebo in einer 2 : 1-Randomisierung eine Wirksamkeit auf die Schubrate und Behinderungsprogression (Details siehe Tabelle B7). Die untersuchte Patientenpopulation musste jedoch über mind. sechs Monate vor Studieneinschluss unbehandelt sein, eine länger als sechsmonatige Behandlung mit Interferonen/Glatirameracetat war ausgeschlossen, und mehr als 50 % der Patienten hatten nur einen Schub im Jahr vor Studieneinschluss (Polman et al. 2006). Dies

reflektiert nicht die späteren Zulassungskriterien und somit auch nicht die typische Behandlungssituation.

In der zweijährigen Phase-III-SENTINEL-Studie wurden Patienten mit RRMS, die unter Vorbehandlung mit intramuskulärem Interferon-beta 1a über ≥ 1 Jahr mind. einen Schub in den zwölf Monaten vor Studieneinschluss erlitten hatten, auf Natalizumab plus Interferon-beta 1a i. m. versus Interferon-beta 1a i. m. allein randomisiert. Der primäre Endpunkt einer reduzierten jährlichen Schubrate, bestimmt nach einem Jahr, für die Kombinationstherapie wurde erreicht (Details siehe Tabelle B7). Der koprimary Endpunkt einer Reduktion des Anteils von Patienten mit nach zwölf Wochen bestätigter Behinderungsprogression nach zwei Jahren wurde ebenfalls erreicht, wenngleich die absoluten Unterschiede gering ausfielen (Details siehe Tabelle B7) (Rudick et al. 2006).

Problematisch am Design der SENTINEL-Studie ist, dass Patienten, die als Einschlusskriterium Krankheitsaktivität unter Interferon-beta 1a i. m. haben mussten, mit einer 50 %igen Chance wieder auf eben diese Therapie randomisiert wurden, sodass hierdurch ein Bias hin zu einer Überschätzung des Natalizumab-Effekts bestand. In der nachfolgenden Registerstudie STRATA (Open-label-Fortsetzung der Natalizumab-Behandlung der Patienten aus AFFIRM, SENTINEL und zwei kleineren Studien) verhielten sich Schubraten und EDSS in der Behandlung über fünf Jahre stabil bei hinsichtlich des EDSS bleibendem Unterschied zwischen der originären Placebo- und Natalizumab-Gruppe (O'Connor et al. 2014).

Ein Cochrane Review (Pucci et al. 2011) kommt zu dem Schluss, dass es robuste Evidenz für eine Schubratenreduktion und Verminderung des Risikos der Behinderungsprogression nach zweijähriger Behandlung mit Natalizumab gibt. Die Autoren empfahlen zudem, dass Natalizumab nur von Experten in spezialisierten MS-Zentren unter Anwendung spezifischer Überwachungsstrategien angewendet werden sollte.

Phase-IV- oder Registerstudien unterstützen die Daten zur Wirksamkeit von Natalizumab, auch im Vergleich zu anderen hochaktiven Substanzen, jedoch mit den hiermit verbundenen methodologischen Problemen unkontrollierter Studien (Kalincik et al. 2015 und 2017).

Die ASCEND-Studie zur SPMS konnte den primären Endpunkt einer kombinierten Behinderungsprogression nicht erreichen, bei moderatem Effekt auf einen Teilendpunkt (Details siehe Tabelle B7) (Kapoor et al. 2018). Eine Zulassung für die Indikation SPMS besteht daher nicht.

Die Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) betonen die Nutzen-Risiko-Abwägung für Natalizumab

und, darauf basierend, die Beschränkung der Anwendung auf hochaktive Verläufe (Gemeinsamer Bundesausschuss 2008).

Nebenwirkungen und Risiken

Gemäß Fachinformation (Stand 03/2021) kommt es unter einer Therapie mit Natalizumab u.a. *sehr häufig* (> 1/10) zu Harnwegsinfektionen und Nasopharyngitis, Kopfschmerz, Schwindel, Übelkeit, Fatigue und Arthralgie, und *häufig* (\geq 1/100 bis < 1/10) zu Urtikaria, Erbrechen und Fieber.

In den zulassungsrelevanten Phase-III-Studien (AFFIRM, SENTINEL) wurden diese beschriebenen Nebenwirkungen als Infusionsreaktion bewertet, wenn sie während der Infusion oder bis zu einer Stunde danach auftraten. Die Häufigkeit von Infusionsreaktionen betrug 24 % bei Natalizumab gegenüber 18 % bei Plazebo (AFFIRM) und 20 % bei Interferon-beta 1a i. m. (SENTINEL); hierbei traten im Vergleich zu Plazebo Schwindel, Übelkeit, Urtikaria und Rigor häufiger in der Behandlungsgruppe auf (Polman et al 2006; Rudick et al. 2006). Eine spezifische Behandlung oder Prophylaxe von Natalizumab-assoziierten Infusionsreaktionen ist zumeist nicht erforderlich. Gelegentlich (unter 1 %) treten anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen auf, für die ein entsprechendes Behandlungssetting vorgehalten werden muss.

Das Risiko der Entwicklung einer PML bedarf besonderer Beachtung. Die ersten (zwei) Fälle traten in der SENTINEL-Studie (Hauptstudie und Extension) auf (Rudick et al. 2006). Seitdem sind in der Post-Marketing-Phase mehr als 800 Fälle dokumentiert (839 bestätigte PML-Fälle bis 31.08.2020; 836 bei MS, drei bei Morbus Crohn, größtenteils in Europa; Gesamtinzidenz 3,94 pro 1.000 Natalizumab-behandelte Patienten²⁴). Als Konsequenz wurde ein Algorithmus zur Risikostratifizierung etabliert, der die Therapiedauer, das Vorhandensein einer immunsuppressiven Vorbehandlung und die Höhe der Anti-JCV-Antikörper-Index-Werte (Maß für die Stärke der Serum-Antikörperantwort gegen JCV) beinhaltet. Dieser hilft in der Definition von Risikogruppen, für die das statistische PML-Risiko 0,1 von 1.000 bis 10 von 1.000 Patienten betragen kann (Plavina et al. 2014; Ho et al. 2017). Hierbei ist zu beachten, dass für eine Therapiedauer von mehr als 72 Monaten nur begrenzte Daten vorliegen und die Risikoeinschätzung daher unscharf wird, sowie dass die statistische Risikokalkulation Schwächen beinhalten kann (Schwab et al. 2017), die das tatsächliche PML-Risiko unterschätzen lassen. Eine spezifische und konsequente klinische Vigilanz bezüglich PML-typischer Symptome und Aufklärung der Patienten ist unabdingbar.

²⁴ Quelle: www.tysabri.de

Als weitere seltene infektiöse Komplikationen (in Form von Fallberichten oder -serien publiziert) sind Herpesvirus-assoziierte Infektionen zu benennen, die im Gegensatz zu anderen Therapien jedoch bisher nicht dazu geführt haben, dass eine prophylaktische antivirale Therapie empfohlen wird.

Die Bildung von sogenannten *anti-drug antibodies* (ADA) als Zeichen der Immunogenität von Natalizumab wurde in den Phase-III-Studien bei 9 % respektive 12 % der Patienten beobachtet (Polman et al. 2006; Rudick et al. 2006). Relevant ist hierbei die Prüfung der Persistenz der Antikörper über mehr als sechs Wochen, welche mit einer Häufigkeit von 6 % angegeben wird. Der persistierende Nachweis von Anti-Natalizumab-Antikörpern ist mit einem Wirkverlust und mit vermehrtem Auftreten von Infusionsreaktionen verbunden. Vergleichbare Befunde ließen sich auch im Post-Marketing-Setting erheben (Bachelet et al. 2016).

Adhärenz/Akzeptanz

In den Phase-III-Studien zeigte sich eine gute Adhärenz zur Behandlung mit Natalizumab (Monotherapie: AFFIRM 92 %; Add-on zur Interferon-Behandlung: SENTINEL 88 %) (Polman et al. 2006; Rudick et al. 2006). Größere Analysen zur Therapieadhärenz außerhalb klinischer Studien liegen nicht vor. In einer Analyse aus dem MSBase-Register wurde eine Abbruchrate von 21,2 % beschrieben, hiervon jedoch 45 % als geplante Therapiebeendigung (Warrender-Sparkes et al. 2016). Kleinere Studien deuten auf positive Auswirkungen auf die Lebensqualität der behandelten Patienten hin (Svenningsson et al. 2013; Foley et al. 2017). Im Hinblick auf die Akzeptanz der Therapie bei Patienten und behandelnden Neurologen spielen insbesondere die bereits diskutierten Risiko-Abwägungen zur PML eine Rolle.

Therapie-Deeskalation, Therapie-Ausstieg

Nach Therapiebeendigung kann es zu *Rebound*-Phänomenen kommen. Randomisierte, kontrollierte Studien zu diesem Phänomen fehlen jedoch. Bei nicht einheitlichen Definitionen des Begriffs *Rebound* schwanken die Angaben zur Häufigkeit in verschiedenen Publikationen stark (< 10 bis ≥ 80 %). Der Beginn radiologischer Aktivität wurde nach etwa sechs Wochen, die Mehrzahl klinischer Schübe etwa nach vier bis sieben Monaten beschrieben (Prosperini et al. 2019).

aus Empfehlung A18: Natalizumab wird der Wirksamkeitskategorie 3 (Reduktion der Schubrate um > 60 % im Vergleich zu Placebo oder > 40 % im Vergleich zu Substanzen der Kategorie 1) zugeordnet.

Zum konkreten Einsatz von Natalizumab sei auf **Kapitel A.3.** und **Kapitel C** verwiesen.

Empfehlung B5 (Konsens): Natalizumab soll nicht bei Patienten mit progredienter MS eingesetzt werden.

B.8 Ocrelizumab und andere Anti-CD20-Antikörper

Indikation laut Fachinformation

Ocrelizumab ist derzeit der einzige für die Behandlung der MS zugelassene Anti-CD20-Antikörper. Die Zulassung wurde ausgesprochen für die Behandlung der schubförmigen MS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung sowie für die Behandlung der frühen primär progredienten MS, charakterisiert anhand der Krankheitsdauer und des Grads der Behinderung, sowie mit Bildgebungsmerkmalen, die typisch für Entzündungsaktivität sind. Ocrelizumab ist für keine weitere Indikation zugelassen. Bei der Erstgabe wird Ocrelizumab im Abstand von 14 Tagen mit einer Dosis von 300 mg i. v. pro Infusion gegeben. Nachfolgend wird alle sechs Monate eine Infusion mit 600 mg appliziert. In dieser Dosierung führt Ocrelizumab zu einer anhaltenden und meist kompletten Depletion von B-Lymphozyten im Blut. Die Länge der Therapie mit Ocrelizumab ist derzeit nicht begrenzt. Erfahrungen in der Langzeittherapie sind allerdings noch begrenzt.

Rituximab ist für die Behandlung der MS nicht zugelassen, ist jedoch für einen Off-label Use verfügbar. Rituximab wird in der Regel in einer Dosis von 500–1.000 mg i. v. alle sechs Monate eingesetzt nach einer Induktion zu Beginn der Behandlung mit zweimal 1.000 mg i. v. im Abstand von 14 Tagen.

Ofatumumab wird 2021 in Deutschland eine Zulassung für die Behandlung der MS erhalten. In den USA ist es seit August 2020 für die Behandlung der MS mit Schüben (KIS, RRMS, aktive SPMS) zugelassen (Kesimpta®) und wird nach einer Induktion mit Gabe an Tag 7, 14 und Monat 1 alle 4 Wochen in der Dosis von 20 mg subkutan verabreicht. Die Zulassung von Ofatumumab i. v. zur Behandlung der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) und bestimmter anderer Non-Hodgkin-Lymphome wurde von Novartis Anfang 2019 zurückgezogen.

Wirkmechanismus

Ocrelizumab, Ofatumumab und Rituximab sind monoklonale Antikörper, die sich gegen das CD20-Antigen richten, wobei, anders als Ocrelizumab und Rituximab, Ofatumumab an einem Epitop bindet, welches beide extrazellulären Schleifen des CD20-Moleküls umfasst.

Die Applikation bewirkt eine Depletion der im peripheren Blut zirkulierenden CD20-positiven-Zellen – im Wesentlichen B-Zellen und nur zu einem geringen Anteil auch T-Zellen. Ofatumumab und Rituximab wurden für die Therapie der CLL entwickelt und sind/waren dafür zugelassen. Rituximab ist außerdem zugelassen für die Therapie des Non-Hodgkin-Lymphoms, der rheumatoiden Arthritis in Kombination mit Methotrexat, der Granulomatose mit Polyangiitis und der mikroskopischen Polyangiitis.

Ocrelizumab wurde als humanisierter Antikörper als Nachfolgesubstanz von Rituximab entwickelt. Initial wurde Ocrelizumab für die Therapie der rheumatoiden Arthritis und der Multiplen Sklerose in Studien geprüft (Emery et al. 2014). Im Verlauf wurden 2010 die Studien zur rheumatoiden Arthritis aufgrund von Sicherheitsrisiken (schwerwiegende, z. T. tödlich verlaufende Infektionen) eingestellt und die Substanz nur für die Multiple Sklerose weiterverfolgt (Emery et al. 2014).

Wirksamkeit

RRMS

Ocrelizumab: In einer randomisierten, dosisvergleichenden Phase-II-Studie gegenüber Interferon-beta 1a (i. m. 1 x wöchentlich) und Plazebo konnte eine signifikante Reduktion der kontrastmittelanreichernden Läsionen durch Ocrelizumab nach 24 Wochen beobachtet werden (siehe Tabelle B8) (Kappos et al. 2011).

In den daraufhin durchgeführten identischen Phase-III-Studien OPERA I und II wurde eine signifikante Reduktion der Schubrate durch Ocrelizumab im Vergleich zu Interferon-beta 1a (s. c. 3 x wöchentlich) bei MS-Patienten mit ≥ 2 Schüben in den zwei Jahren vor Studieneinschluss oder mit einem Schub im Jahr zuvor gezeigt (Hauser et al. 2017). Auch hinsichtlich der Behinderungsprogression zeigten sich Effekte (siehe Tabelle B8). In der Nutzenbewertung des IQWiG wird unter Berücksichtigung von Subgruppenanalysen (Alter < 40 Jahre versus ≥ 40 Jahre) ein erheblicher Zusatznutzen für nicht vorbehandelte Patienten < 40 Jahre festgestellt, für Patienten > 40 Jahre hingegen nur ein geringer Zusatznutzen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2018). Erste Ergebnisse der OPERA-Extensionsstudie zeigen, dass die Effekte bei einer über fünf Jahre fortgesetzten Ocrelizumab-Behandlung anhalten (Hauser et al. 2020b).

Rituximab: In einer randomisierten Plazebokontrollierten doppelblinden Phase-II-Studie (HERMES) wurde die Wirksamkeit von Rituximab hinsichtlich der Reduktion Kontrastmittel-aufnehmender Läsionen im MRT gezeigt (siehe Tabelle B8) (Hauser et al. 2008). Phase-III-Studien mit Rituximab wurden nicht durchgeführt. Rituximab wird aber vielfach bei MS-Patienten außerhalb der Zulassung eingesetzt. In einer schwedischen Registerstudie wurden Daten von 557 RRMS-Patienten, die mit Rituximab behandelt wurden, erfasst (Salzer et al. 2016). Im selben Register wurde die Behandlung von therapienaiven Patienten mit Rituximab mit Behandlungen mit injizierbaren immunmodulatorischen Medikamenten, Dimethylfumarat, Fingolimod und Natalizumab, verglichen. Die Therapie mit Rituximab zeigte die niedrigste jährliche Schubrate (Granqvist et al. 2018). Ebenfalls aus dem schwedischen Register ergaben sich in einer Beobachtung keine Hinweise für einen *Rebound* der Krankheitsaktivität innerhalb des ersten Jahres, wenn Patienten die Therapie mit Rituximab beendeten oder pausierten (Juto et al. 2019). In einer Analyse von Patienten, die von Natalizumab auf Rituximab oder Fingolimod umgestellt wurden, zeigte sich eine Überlegenheit von Rituximab im Hinblick auf Schubrate, Adhärenz und Nebenwirkungen (Alping et al. 2016).

Ofatumumab: Dieser ebenfalls gegen CD20 gerichtete monoklonale Antikörper wurde in zwei Phase-II-Studien zur schubförmigen MS (i. v. und s. c.; MIRROR) untersucht und zeigte Wirksamkeit hinsichtlich der MRT-Aktivität (siehe Tabelle B8) (Sørensen et al. 2014; Bar-Or et al. 2018). In den zwei nachfolgenden Phase-III-Studien ASCLEPIOS I und II zeigte die monatliche Gabe von 20 mg Ofatumumab s. c. gegenüber Teriflunomid Überlegenheit mit einer signifikanten Reduktion der Schubrate (Hauser et al. 2020a). Die Phase-III-Studien werden als offene Extensionsstudien fortgeführt.

PPMS

Ocrelizumab: Die Wirksamkeit von Ocrelizumab bei der PPMS wurde in der Phase-III-Studie ORATORIO untersucht (siehe Tabelle B8). Eingeschlossen wurden Patienten, die zwischen 18 und 55 Jahre alt waren und bei einem EDSS von $\leq 5,0$ nicht länger als zehn Jahre und bei einem EDSS $> 5,0$ nicht länger als 15 Jahre an der PPMS erkrankt waren (Montalban et al. 2017). Spezielle MRT-Merkmale wurden nicht als Einschlusskriterium definiert, ebenso war keine vorherige Progressionsrate festgelegt; allerdings mussten alle Patienten eine autochthone intrathekale IgG-Synthese im Liquor zeigen (Nachweis von spezifischen oligoklonalen Banden im Liquor oder pathologischer IgG-Index). Ocrelizumab zeigte in dieser Studie einen gering ausgeprägten positiven Effekt auf die Behinderungsprogression. Auch hier zeigten Subgruppenanalysen, dass jüngere Patienten (< 45 Jahre) mit Kontrastmittel-anreichernden Läsionen am besten von der Therapie mit Ocrelizumab profitieren (European Medicines Agency 2017). Entsprechend stellte der Gemeinsame

Bundesausschuss (G-BA) für Patienten mit früher PPMS einen geringen Zusatznutzen fest im Vergleich zur bestmöglichen supportiven Therapie (Gemeinsamer Bundesausschuss 2018). Auch bei der PPMS zeigt die Extensionsphase der ORATORIO-Studie einen persistierenden Benefit einer Ocrelizumab-Therapie über 6,5 Jahre (Wolinsky et al. 2020).

Rituximab: Die Wirksamkeit einer B-Zell-depletierenden Therapie bei der primär progredient verlaufenden MS wurde erstmalig in der OLYMPUS-Studie mit Rituximab untersucht (Hawker et al. 2009) (siehe Tabelle B8). In dieser multizentrischen, randomisierten doppelblinden Phase-II-Studie wurde Rituximab über eine Dauer von zwei Jahren vier Mal in sechsmonatigen Abständen gegeben; jeder Zyklus bestand aus je zwei Infusionen à 1.000 mg im Abstand von 14 Tagen. Der primäre Endpunkt wurde nicht erreicht, nachdem kein signifikanter Unterschied in der Behinderungsprogression bei PPMS-Patienten mit Rituximab-Therapie versus Plazebo gefunden wurde. In einer Subgruppenanalysen zeigte sich ein signifikanter Effekt auf die Behinderungsprogression bei Patienten jünger als 51 Jahre, bei Patienten mit initial Kontrastmittel-aufnehmenden Läsionen und am eindrucklichsten, wenn beide Merkmale erfüllt waren. Die Ergebnisse der OLYMPUS-Studie führten zur Phase-III-Studie ORATORIO mit Ocrelizumab.

Nebenwirkungen und Risiken

Um das Risiko an Infusionsreaktionen vor allem bei der Initialgabe zu senken, wurde überwiegend, aber nicht in allen Studien, vor der Infusion Methylprednisolon i. v. appliziert und ein Antihistaminikum sowie ein Antipyretikum empfohlen. Es zeigten sich Infusionsreaktionen bei Ocrelizumab zwischen 35 % und \approx 40 % bei der Erstgabe von 300 mg und bis zu 44 % bei der Gabe von 2.000 mg (Phase-II-Studie), bei Rituximab zwischen 54 % und \approx 67 % und bei Ofatumumab s. c. bei 52 % (bei i. v.-Gabe zeigten 23 % Injektionsreaktionen). Allerdings sind die Daten nur bedingt vergleichbar, da unterschiedliche Begleitmedikationen eingesetzt wurden. Die meisten Infusionsreaktionen waren von milder bis moderater Schwere.

In den Phase-III-Studien mit Ocrelizumab bei der schubförmigen MS zeigte sich die Rate von Patienten mit Herpesinfektionen erhöht, schwerwiegende Infektionen traten nicht gehäuft auf. In der PPMS-Studie wurden dahingegen zwei tödliche Infektionen (pulmonal) bei Ocrelizumab-behandelten Patienten berichtet. Opportunistische Infektionen während der Ocrelizumab-Therapie bei MS-Patienten wurden bisher nicht berichtet. Allerdings sind diese in den Studienprogrammen mit Ocrelizumab bei rheumatoider Arthritis und Lupus erythematodes aufgetreten (z. B. Pneumocystis jirovecii und andere atypische Pneumonien, Histoplasmosis, CMV-Retinitis), wobei hier Ocrelizumab in höherer Dosierung und zusätzlich zu einer anderen immunsuppressiven Therapie geprüft wurde (Emery et al. 2014).

Eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) wurde bislang (Stand: Dez. 2020) bei zehn Patienten kurz nach Umstellung auf Ocrelizumab berichtet. Bei acht Patienten lag eine Vortherapie mit Natalizumab vor, bei einem eine Vortherapie mit Fingolimod. In einem Fall eines 78-jährigen Patienten mit langjähriger MS lag keine MS-Vortherapie vor, dieser Patient entwickelte ca. zwei Jahre nach Therapiebeginn mit Ocrelizumab eine PML und verstarb²⁵. Die unter Rituximab beschriebenen PML-Fälle sind vor allem bei Patienten mit lymphoproliferativen Erkrankungen aufgetreten, aber auch bei Patienten mit einer autoimmunen Erkrankung wie z. B. rheumatoide Arthritis oder andere (z. B. Lupus erythematoses, Granulomatose mit Polyangiitis, autoimmune Panzytopenie und Thrombocytopenia purpura). Meist waren die Patienten kombiniert immunsuppressiv behandelt bzw. vorbehandelt (Carson et al. 2009; Berger et al. 2018).

Unter langjähriger Therapie mit B-Zell-depletierenden Medikamenten können Immunglobulinmangelsyndrome auftreten, die mit schweren Infektionen einhergehen können (van Besada et al. 2014; Vollenhoven et al. 2015; Barmettler et al. 2018). Grundsätzlich muss unter CD20-depletierenden Therapien auf Hepatitis-B-Reaktivierungen und opportunistische Infektionen geachtet werden; chronische bzw. latente Infektionen und Immundefekte sollten im Vorfeld ausgeschlossen werden.

Neoplasien wurden in den Studien mit Ocrelizumab mit einer leichten Häufung beschrieben (in der Studie mit PPMS-Patienten leicht erhöhte Inzidenz von Brustkrebs). Insgesamt ist aber bislang die Inzidenzrate für maligne Erkrankungen (insbesondere Brustkrebs) unter Ocrelizumab-Therapie im Vergleich mit Inzidenzraten aus MS-Registern nicht erhöht, wobei Langzeitdaten (länger als zehn Jahre) nicht vorliegen. Für Rituximab zeigten sich in einer Registeruntersuchung bei Rheumapatienten in Schweden (n = 3.585) und in einer MS-Registerstudie aus Schweden (n = 4.187) keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Krebserkrankung (Wadstrom et al. 2017; Alping et al. 2020).

Adhärenz/Akzeptanz

In den Phase-II-Studien zeigte sich eine gute Adhärenz zur Behandlung mit Ocrelizumab (86–89 %). Eine schwedische Kohortenstudie zeigte eine hohe Adhärenz zur Therapie mit Rituximab (Spelman et al. 2018). Die Akzeptanz der Therapie durch die Patienten wird wegen der nur zwei Therapiezyklen pro Jahr als hoch eingeschätzt (Bauer et al. 2020).

²⁵ Quelle: <https://www.ocrelizumabinfo.global> [zuletzt aufgerufen im Februar 2021]

aus **Empfehlung A18**: CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Rituximab²⁶) werden der Wirksamkeitskategorie 3 (Reduktion der Schubrate um > 60 % im Vergleich zu Placebo oder > 40 % im Vergleich zu Substanzen der Kategorie 1) zugeordnet.

Zum konkreten Einsatz von Ocrelizumab sei auf **Kapitel A.3.** und **Kapitel C** verwiesen.

B.9 Alemtuzumab

Indikation laut Fachinformation

Lemtrada[®] ist zugelassen für die Monotherapie von Erwachsenen mit einer schubförmig remittierend verlaufenden Multiplen Sklerose mit hochaktivem Verlauf trotz angemessener Behandlung mit mind. einer krankheitsmodifizierenden Therapie oder sich rasch entwickelnder schwerer Erkrankung, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr und mit mind. einer Gadolinium-anreichernden Läsion in der MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.

Lemtrada[®] ist u. a. kontraindiziert bei Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck, Zustand nach Hirnblutung/Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Angina pectoris oder Dissektion der hirnversorgenden Gefäße, bekannter Koagulopathie, begleitender Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulantien oder zusätzlichen Autoimmunerkrankungen (außer der MS).

Wirkmechanismus

Alemtuzumab ist ein monoklonaler Antikörper, der sich gegen das CD52-Antigen richtet. Der Antikörper wurde initial zur Behandlung von Lymphomen entwickelt, dann aber in einer reduzierten Dosis bei der MS evaluiert. In einer Dosis von 12 mg/d i. v. wird Alemtuzumab im ersten Jahr an fünf aufeinanderfolgenden Tagen und nach einem weiteren Jahr an drei aufeinanderfolgenden Tagen infundiert. In dieser Anwendung führt Alemtuzumab zu einer nachhaltigen Depletion von Lymphozyten. Eine lang anhaltende Reduktion wird insbesondere für T-Helfer-Zellen beobachtet, wohingegen B-Zellen im Blut nach einigen Monaten wieder das Ausgangsniveau erreichen oder gar überschreiten (Freedman et al. 2013). Bei Bedarf kann Alemtuzumab mit einem Abstand von jeweils mindestens zwölf Monaten zur

²⁶ off-label

vorherigen Gabe ein drittes und viertes Mal in der Dosis von 12 mg pro Tag i. v. an drei aufeinander folgenden Tagen gegeben werden.

Wirksamkeit

Alemtuzumab wurde erstmals in kleinen Pilotstudien bei der MS eingesetzt. In diesen Studien zeichnete sich eine Wirksamkeit bei schubförmig verlaufender MS ab; bei Patienten mit sekundär progredienter MS wurde allerdings ein weiteres Fortschreiten der Behinderung unter der Behandlung beobachtet. In einer randomisierten kontrollierten Phase-II-Studie (CAMMS223) wurde Alemtuzumab gegen Interferon-beta 1a s. c. getestet. Hier zeigte sich eine Überlegenheit von Alemtuzumab im Hinblick auf die beiden gleichberechtigten primären Endpunkte Schubrate und Zunahme einer über sechs Monate anhaltenden Behinderungsprogression (siehe Tabelle B9) (CAMMS223 Trial Investigators 2008). In zwei nachfolgenden Phase-III-Studien bei RRMS wurde die Wirksamkeit von Alemtuzumab im Vergleich zu Interferon-beta 1a s. c. mit den gleichen Endpunkten untersucht. In der CARE-MS-II-Studie (Coles et al. 2012) wurden Patienten eingeschlossen, die bereits vorher eine Immuntherapie erhalten hatten, in der CARE-MS-I-Studie (Cohen et al. 2012) nur bisher unbehandelte Patienten. In beiden Studien wurde eine signifikante Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Interferon-beta 1a beobachtet. Hinsichtlich der Reduktion der Behinderungsprogression zeigten sich nur in der CARE-MS-II-Studie signifikante Effekte (siehe Tabelle B9). Bei der Bewertung der Ergebnisse ist zu beachten, dass die Therapiezuordnung nur gegenüber dem sogenannten evaluierenden Studienarzt verblindet waren (Patienten und behandelnde Ärzte waren über die Therapie informiert). Hierdurch sind die hohen Abbruchraten in den Interferon-beta-1a-Gruppen (CARE-MS II 32 %, CARE-MS I 16 %) erklärbar. Zwei Cochrane Reviews konstatieren Hinweise geringer bis moderater Qualität für eine Überlegenheit von Alemtuzumab im Vergleich zu Interferon-beta 1a im Hinblick auf klinische und MRT-Parameter (Riera et al. 2016; Zhang et al. 2017).

Die Ergebnisse der CARE-MS I und II nachfolgenden Registerstudien zeigten bei mehr als der Hälfte der Patienten einen über fünf Jahre anhaltenden Effekt, allerdings benötigten 32 % bzw. 41 % einen dritten, 10 % bzw. 12 % einen vierten und 1,5 % bzw. 1,6 % einen fünften Therapiezyklus (Coles et al. 2017; Havrdova et al. 2017). Die wiederholte Behandlung über den zweiten Zyklus hinaus scheint keine zusätzlichen Sicherheitsaspekte nach sich zu ziehen (Comi et al. 2020). In Patienten der CAMMS-Studie ließen sich die Effekte der Behandlung auch noch nach zwölf Jahren nachweisen; 73 % der Patienten hatten in diesem Zeitraum nicht mehr als drei Zyklen der Behandlung bekommen (Steingo et al. 2020). Für Patienten der CARE-MS-I- und -II-Studien liegen entsprechende Daten für neun Jahre Nachbeobachtung vor (Ziemssen et al. 2020). In einer weiteren Registerstudie zeigten Alemtuzumab-behandelte Patienten eine geringere Schubrate als Patienten unter Therapie mit

Interferon-beta 1a oder Fingolimod; im Vergleich zu Natalizumab fanden sich aber keine Unterschiede. Auch hinsichtlich der Behinderungsprogression wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Substanzen beobachtet (Kalincik et al. 2017). Eine kürzlich veröffentlichte Kohortenstudie spricht dafür, dass die hämatogene Stammzelltransplantation der Alemtuzumab-Therapie hinsichtlich des Erreichens des Endpunktes „no evidence of disease activity“ überlegen sein könnte (Zhukovsky et al. 2021).

Randomisierte Studien oder systematische Registerstudien zum Einsatz von Alemtuzumab bei progredienter MS liegen nicht vor.

Nebenwirkungen und Risiken

Als typische Nebenwirkungen und Risiken der Alemtuzumab-Behandlung sind hervorzuheben (Häufigkeiten gemäß Fachinformation): sehr häufig ($\geq 1/10$) autoimmune Schilddrüsenerkrankungen, Infusionsreaktionen, Infektionen; häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) Störungen des roten und weißen Blutbildes; selten ($< 1/1.000$) autoimmune Nierenerkrankungen.

In den Phase-II- und -III-Studien traten unter Alemtuzumab bei 90–97 % der Patienten Infusionsreaktionen auf. Hierbei standen Kopfschmerzen, Hautreaktionen, Fieber und Erbrechen im Vordergrund. Im Vergleich zur Interferon-beta-1a-Gruppe traten gehäuft Infektionen auf, insbesondere in der ersten Zeit nach erfolgter Infusion (Wray et al. 2019). Nach Alemtuzumab-Gabe werden häufig Herpesinfektionen beobachtet, weshalb eine prophylaktische antivirale Therapie im ersten Monat nach der Gabe empfohlen wird. Weiterhin traten bei ca. 30 % der Patienten Schilddrüsenfunktionsstörungen durch autoimmun vermittelte Schilddrüsenerkrankungen auf. Bereits im Studienprogramm wurden weitere sekundäre Autoimmunerkrankungen bis zu vier Jahre nach Alemtuzumab-Gabe beobachtet. Hierzu gehörten Thrombozytopenien (ca. 1 %) und Nierenerkrankungen (ca. 0,3 %), und die Inzidenz der sekundären Autoimmunphänomene nimmt innerhalb der vier Jahre nicht stetig ab. Insbesondere die ITP und das Goodpasture-Syndrom stellen schwerwiegende, in Einzelfällen letal verlaufende Komplikationen der Therapie dar (CAMMS223 Trial Investigators 2008; Cohen et al. 2012; Coles et al. 2012). Durch ein engmaschiges Monitoring sind diese Komplikationen frühzeitig erkenn- und behandelbar, können jedoch trotzdem letal verlaufen (Holmøy et al. 2019). Außerdem wurden nach Marktzulassung nicht selten Listerieninfektionen (ca. 0,25 %), z. T. mit letalem Ausgang, und andere opportunistische bakterielle Infektionen im Kontext einer Therapie mit Alemtuzumab beobachtet (Holmøy et al. 2017).

In Einzelfällen sind auch schwere Krankheitsschübe beschrieben, die zeitlich in Zusammenhang mit der Rekonstitution der B-Zellen im peripheren Blut auftraten (Haghikia et al. 2017).

Die EMA hat im April 2019 eine Überprüfung von Lemtrada® eingeleitet (sog. Artikel-20-Verfahren), nachdem Berichte über neue immunvermittelte Erkrankungen (Autoimmunhepatitis, Hämophilie A, hämophagozytisches Syndrom) und über akute kardiovaskuläre Ereignisse (myokardiale Ischämien einschl. Infarkten, Hirnblutungen, Lungenblutungen, Dissektionen der hirnversorgenden Gefäße, Thrombozytopenien), einschließlich Todesfällen, eingegangen sind. Die kardiovaskulären Ereignisse sind an Tag 1 bis 3 nach Alemtuzumab-Infusion aufgetreten. Als Ergebnis dieser Überprüfung wurde die Zulassung von Lemtrada® eingeschränkt und neue (oben genannte) Kontraindikationen festgelegt (European Medicines Agency 2019, Rote-Hand-Brief Lemtrada® 2019).

Zudem wurden neue Maßnahmen angeraten, um Nebenwirkungen, die nach der Behandlung mit Lemtrada® auftreten können, zu identifizieren und umgehend zu behandeln. So sollte die Behandlung mit Lemtrada® in einem Krankenhaus mit Spezialisten und der Möglichkeit intensivmedizinischer Behandlung durchgeführt werden, um potenziell schwerwiegende Nebenwirkungen behandeln zu können (Rote-Hand-Brief Lemtrada® 2020).

Adhärenz/Akzeptanz

In den Phase-III-Studien zeigte sich eine gute Adhärenz zur Behandlung mit Alemtuzumab (91–94 %). Detaillierte Analysen zur Therapieadhärenz und zu Laborkontrollen außerhalb klinischer Studien liegen nicht vor. Im Hinblick auf die Akzeptanz der Therapie bei Patienten und behandelnden Neurologen spielen die aufwendige Gabe des Medikaments im Krankenhaus, die hohe Rate an zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen und das engmaschige und langfristige Monitoring der Laborwerte eine Rolle.

aus Empfehlung A18: Alemtuzumab wird der Wirksamkeitskategorie 3 (Reduktion der Schubrate um > 60 % im Vergleich zu Placebo oder > 40 % im Vergleich zu Substanzen der Kategorie 1) zugeordnet.

Zum konkreten Einsatz von Alemtuzumab sei auf **Kapitel A.3.** und **Kapitel C** verwiesen.

B.10 Andere Immuntherapeutika

B.10.1 Azathioprin, Methotrexat, Cyclophosphamid

Indikation laut Fachinformation

Der therapeutische Einsatz dieser Substanzen bei der MS erfolgt noch in seltenen Fällen, v. a. bei gleichzeitigem Vorliegen von anderen Autoimmunerkrankungen nach interdisziplinärer Abwägung oder fehlender Verfügbarkeit neuerer MS-Therapeutika (Nicht-EU-Länder). Einzig Azathioprin (z. B. Imurek[®]) ist seit dem Jahr 2000 in Deutschland zur Behandlung der schubförmigen MS trotz fehlender Phase-III-Studien zugelassen, da Azathioprin bereits vor den ersten zugelassenen MS-Therapien regelhaft off-label bei der MS bei fehlenden Alternativen eingesetzt wurde.

Wirkmechanismus

Azathioprin: Bei Azathioprin bzw. dessen Metaboliten 6-Mercaptopurin handelt es sich um ein Purinanalogon, das nach Einbau in die DNA stoffwechselaktiver Zellen, wie z. B. Lymphozyten, zum DNA-Strangabbruch und zu Apoptose führt. Zusätzlich führt es zur Hemmung der Purin-Biosynthese, einem wichtigen Schritt in der DNA/RNA-de-novo-Synthese, und damit zur Hemmung der Aktivierung und Differenzierung von Lymphozyten.

Laut Zulassung ist Azathioprin „angezeigt bei schubförmiger Multipler Sklerose, wenn eine immunmodulatorische Therapie angezeigt und eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist, oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde“. Damit ist Azathioprin ein Reservemittel in der Behandlung der MS. Die Zulassung von Azathioprin basierte auf einer Metaanalyse von sieben kleineren Einzel- und Doppelblind-Studien mit insgesamt 793 MS-Patienten mit unterschiedlichen Verlaufsformen, d. h. auch Patienten mit progredienten Verläufen. Die Metaanalyse ergab keine signifikante Reduktion der Behinderungsprogression (Yudkin et al. 1991). Allerdings wurde eine signifikante Reduktion der Schubrate unter Azathioprin errechnet. Eine kleine einfach verblindete Studie zeigte keine Unterlegenheit von Azathioprin im Vergleich zu Beta-Interferon-Präparaten (Massacesi et al. 2014), ein Zusatznutzen aus der Kombination von Azathioprin mit Beta-Interferon-Präparaten ergibt sich nicht (Gold 2008; Havrdova et al. 2009). Neben einer Hepatotoxizität und der Lymphopenie gehört ein möglicherweise erhöhtes Malignomrisiko nach mehr als zehn Jahren Exposition zum Nebenwirkungsprofil des Azathioprin.

Nach Ausschluss chronischer Infektionen und von Malignomen erfolgt zunächst die Gabe einer Testdosis (50 mg) zur Prüfung der Verträglichkeit unter Kontrolle der

Leberwerte. Unter der Therapie (Zieldosis 2–3 mg/kg KG) sind regelmäßige Blutbild- und Leberenzym-Untersuchungen obligatorisch.

Empfehlung B6 (Konsens): Azathioprin sollte bei RRMS nur noch als Reservemittel eingesetzt werden. Bei Patienten, die unter bestehender Therapie mit Azathioprin einen stabilen Verlauf haben (klinisch und im MRT), kann die Therapie fortgesetzt werden, solange die Therapiedauer von zehn Jahren nicht überschritten ist.

Methotrexat, Cyclophosphamid: Für diese Substanzen liegen keine ausreichenden Wirksamkeitsdaten aus Studien vor, und bei fehlender Zulassung beschränkt sich ihr Einsatz lediglich auf besondere Situationen und individuelle Heilversuche. Anlass können fehlende Alternativen sein oder gleichzeitig bestehende, andere Autoimmunerkrankungen (z. B. systemische Vaskulitiden). In diesen Fällen sollte die Indikation interdisziplinär überprüft werden und der Einsatz bzw. Sicherheitsuntersuchungen und Monitoring den entsprechenden Leitlinien entnommen werden.

Empfehlung B7 (Konsens): Methotrexat und Cyclophosphamid sollten bei MS-Patienten nur noch eingesetzt werden bei gleichzeitigem Bestehen einer anderen Erkrankung, die ihren Einsatz erfordert.

B.10.2 Mitoxantron

Indikation laut Fachinformation

Die Anwendung von Mitoxantron wurde 2016 im Rahmen der Vereinheitlichung der Zulassung weiter eingeschränkt. Es ist nun nur noch zugelassen für die Behandlung von Patienten mit hochaktiver schubförmiger MS, verbunden mit sich rasch entwickelnder Behinderung, für die keine alternativen Therapieoptionen bestehen (European Medicines Agency 2016).

Wirkmechanismus

Mitoxantron ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Anthracene und wirkt über verschiedene Wirkmechanismen zytotoxisch. Seine immunsuppressive Wirkung beruht auf der Wachstumshemmung von B- und T-Lymphozyten sowie Makrophagen. Die empfohlene Dosis ist 12 mg/m² Körperoberfläche (KOF) alle drei Monate. Mitoxantron führt zu einer individuell unterschiedlich ausgeprägten

Myelosuppression, deren Ausmaß und Dauer bei der Dosierung zu berücksichtigen sind. Im Anschluss an jeden Behandlungszyklus sind daher zur Erfassung des Leukozytennadirs in den ersten Wochen Blutbildkontrollen notwendig. Die maximale Lebensgesamtdosis sollte 72 mg/m² KOF nicht überschreiten.

Wirksamkeit

In der für die Zulassung relevanten zweijährigen dreiarmigen MIMS-Studie wurden 194 Patienten mit schubförmiger oder sekundär chronisch progredienter MS eingeschlossen, definiert über einen Ausgangs-EDSS von 3,0 bis 6,0 und einen Anstieg des EDSS in den letzten 18 Monaten von mindestens einem Punkt. Der Anteil der Patienten in der Hochdosisgruppe (12 mg/m² KOF) (n = 60), die schubfrei blieb, war mit 57 % versus 36 % höher als in der Placebo-Gruppe (n = 64). Auch war der Anteil der Patienten in der 12-mg/m²-KOF-Gruppe, die einen nach drei Monaten bestätigten EDSS-Anstieg hatten, mit 8 % geringer als in der 5-mg/m²-KOF- (14 %) oder der Placebo-Gruppe (22 %) (Hartung et al. 2002).

Nebenwirkungen und Risiken

Zu den sehr häufigen ($\geq 1/10$) unerwünschten Arzneimittelwirkungen zählen u. a. Infektionen (einschließlich letal verlaufender), Übelkeit, Alopezie und Amenorrhoe. Blutbildveränderungen sowie kardiale Ereignisse wie Arrhythmie, Veränderungen im Elektrokardiogramm oder eine verminderte linksventrikuläre Auswurfraction sind häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$). Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) kommt es zu Hepatotoxizität und gastrointestinalen Symptomen.

Die Mitoxantron-Therapie wird wesentlich begrenzt durch die Kardiotoxizität und das Langzeitrisko therapieassoziiierter Leukämien, einschließlich tödlich verlaufender Fälle von akuter myeloischer Leukämie (AML) (Martinelli et al. 2013). Kardiotoxizität kann jederzeit während der Mitoxantron-Therapie auftreten, das Risiko steigt jedoch mit kumulativer Dosis. Die maximale Lebenszeitdosis ist daher begrenzt. Die Kardiotoxizität erfordert regelmäßige Echokardiographiekontrollen bis zu fünf Jahre nach Beendigung der Behandlung.

Zudem besteht aufgrund der Genotoxizität von Mitoxantron die Notwendigkeit für Männer und Frauen, effektive kontrazeptive Maßnahmen während und bis vier Monate (Frauen) bzw. sechs Monate (Männer) nach der Therapie durchzuführen.

Empfehlung B8 (Konsens): Bei Patienten, die früher Mitoxantron erhalten haben, soll sichergestellt werden, dass mindestens jährliche echokardiographische und laborchemische (Differenzial-Blutbild) Kontrolluntersuchungen über einen Zeitraum von mindestens fünf Jahren

durchgeführt werden.

Zum konkreten Einsatz von Mitoxantron sei auf **Kapitel A.3.** und **Kapitel C** verwiesen.

B.11 Sonstige Therapien

B.11.1 Autologe Stammzelltransplantation (aHSCT)

Die Idee, die MS durch einen „Reset“ des Immunsystems zu behandeln, ist nicht neu und wird auch durch die neueren zelldepletierenden Immuntherapeutika verfolgt. Als die am weitesten reichende Form einer Ablation und Repopulation des Immunsystems wird die autologe Stammzelltransplantation (aHSCT) seit Mitte der 1990er-Jahre untersucht. Mitte 2019 waren beim europäischen Knochenmarktransplantationsnetzwerk 1.444 Fälle dokumentiert (Sharack et al. 2019), und es liegen acht retrospektive Fallserien, sechs prospektive einarmige Studien und zwei randomisiert-kontrollierte Studien vor (Cohen et al. 2019). In der 2019 publizierten größeren RCT (Burt et al. 2019) zeigten in einem Zeitraum von zwei Jahren 3 von 52 Patienten unter Transplantation eine EDSS-Progression von mind. einem Punkt – gegenüber 34 von 51 Patienten, die auf ein MS-Medikament (u. a. Natalizumab (n = 21)) eingestellt worden waren. Alemtuzumab, Ocrelizumab oder Cladribin wurden in der Kontrollgruppe allerdings nicht eingesetzt. Die therapiebedingte Mortalität des Verfahrens hat stark abgenommen und lag in den letzten Jahren unter den dokumentierten Behandlungsfällen unter 1 % (Muraro et al. 2017).

Auf dem Boden der derzeitigen Evidenz haben die europäischen und amerikanischen Gesellschaften für Knochenmark- und Stammzelltransplantation 2019 unter neurologischer Beteiligung Empfehlungen zum Einsatz der aHSCT bei MS konsentiert (Cohen et al. 2019; Sharack et al. 2019). Beide Organisationen sehen in der autologen Knochenmarktransplantation bei hochaktiver MS mit schneller Behinderungsprogression und Versagen mind. einer medikamentösen Immuntherapie eine Option. Eine klare Option sei sie vor allem bei hochaktiven schubförmigen Verläufen. Ein Nutzen bei chronischen Verläufen sei nicht auszuschließen, solange noch eine deutliche entzündliche Aktivität besteht. Der europäische Konsensus empfiehlt aber zudem weitere Studien mit hochwirksamen Substanzen (aus der Wirksamkeitskategorie 3 dieser Leitlinie) als Komparator und die

fortgesetzte Dokumentation in Registern, um den Stellenwert der aHSCT auch gegenüber den potenteren neueren Medikamenten beurteilen zu können.

Aktuell sind dazu weltweit mehrere Studien aufgelegt, eine auch in Deutschland (Sharack et al. 2019). Darüber hinaus wird die Durchführung der aHSCT nur in Zentren empfohlen, die JACIE-akkreditiert sind²⁷ und in denen eine enge Kooperation zwischen Neurologen und Transplantateuren besteht.

Dieser Einschätzung und Empfehlung schließt sich die Leitliniengruppe an.

Statement B9 (starker Konsens): Die autologe Stammzelltransplantation hat das Potenzial, sich zu einer Therapieoption bei schubförmiger MS zu entwickeln.

Empfehlung B10 (Konsens): Da aktuell eine Überlegenheit im Vergleich zu Substanzen der Wirksamkeitskategorie 3 nicht klar belegt ist, soll die aHSCT nur im Rahmen von Studien durchgeführt werden.

In der Schweiz ist die aHSCT bei MS unter Auflagen seit 2018 zugelassen.

B.11.2 Biotin

Biotin ist ein Coenzym von Carboxylasen, die im zellulären Energiehaushalt (Zitronensäurezyklus) und bei der Synthese von Fettsäuren, die u. a. für die Myelinisierung benötigt werden, eine wichtige Rolle spielen. Es ist für die Behandlung von Erkrankungen des sogenannten multiplen Carboxylase-Mangels zugelassen. Als Zufallsbefund zeigte sich auch eine Wirksamkeit bei einem Patienten mit einer SPMS (Sedel et al. 2011), sodass die Substanz seit einigen Jahren in der Behandlung von progredienten Verlaufsformen der MS evaluiert wird.

Wegweisend war dabei zunächst eine 2015 publizierte offene Pilotstudie, in der sich bei 23 Patienten mit einer PPMS oder SPMS der Visus nach einer Optikusneuritis (vier von vier Patienten) bzw. der klinische Befund bei 17 von 18 Patienten mit spinaler Manifestation besserte (Sedel et al. 2015). Auf dem Boden dieser Ergebnisse wurden zwei Phase-IIb-/III-Studien aufgesetzt:

Im MS-SPI-Trial (Tourbah et al. 2016) wurden PPMS-/SPMS-Patienten mit einem EDSS von mind. 4,5 untersucht. 103 Patienten erhielten über ein Jahr hochdosiert Biotin (MD1003) (3 x 100 mg täglich; das entspricht der 10.000-fachen empfohlenen

²⁷ <https://www.ebmt.org/jacie-accreditation>

täglichen Menge) und 51 Patienten Plazebo *add-on* zu einer bestehenden immunmodulatorischen Therapie; im zweiten Jahr erhielten alle Patienten das Biotin. Primärer Endpunkt war eine Besserung des EDSS oder eine Besserung der Gehgeschwindigkeit (im Timed 25-Foot Walk (T25-FW) des MSFC). Der primäre Endpunkt wurde von 13 Patienten (neun SPMS-Patienten, vier PPMS-Patienten) unter Biotin gegenüber keinem Patienten unter Plazebo erreicht, und eine vergleichbare Ansprechrates fand sich auch bei den Patienten, die im zweiten Jahr von Plazebo auf Biotin umgestellt wurden. Allerdings fanden sich bei elf von 47 mit Biotin behandelten Patienten in einem cMRT nach zwölf Monaten neue Läsionen (gegenüber drei von 23 unter Plazebo; 23,4 % versus 13,0 %). Außerdem kam es im zweiten Jahr bei sieben Patienten (7,7 %) aus der Gruppe, die in beiden Jahren Biotin erhalten hat, zu Schüben gegenüber zwei in der vormaligen Plazebo-Gruppe (4,8 %). In der MS-ON-Studie (Tourbah et al. 2018) wurde der Effekt von Biotin auf die Erholung einer Optikusneuritis untersucht (65 Patienten unter Biotin versus 28 Patienten unter Plazebo). Hier zeigte sich nach 24 Wochen kein signifikant besserer Effekt.

Zusätzlich wurde 2016 die SPI2-Studie als große internationale Phase-III-Studie aufgelegt. In diese Studie wurden 642 Patienten mit progredienter MS in Nordamerika, Europa und Asien eingeschlossen. Primärer Endpunkt war erneut die Verbesserung des EDSS oder des T25-FW innerhalb von 15 bis maximal 27 Monaten Behandlungsdauer, sekundäre Endpunkte waren die relative Risikoreduktion einer zunehmenden Behinderung, Änderungen im T25-FW und der globale klinische Eindruck einer Wirksamkeit. Die Studie hat weder einen primären noch einen sekundären Endpunkt erreicht, und die Autoren schlussfolgern, dass man eine Behandlung mit Biotin nicht empfehlen kann (Cree et al. 2020).

2016 wurde MD1003 in Frankreich zur Behandlung progredienter Formen der MS im Rahmen eines Compassionate Use Program (CUP) erstattungsfähig. Ein erster Zulassungsantrag wurde jedoch 2017 einvernehmlich mit der EMA von der Firma zurückgezogen, da die bis dahin verfügbaren Daten nicht geeignet waren, die Wirksamkeit der Behandlung zu belegen. Seit Ende 2018 konnten keine weiteren Patienten in das CUP eingeschlossen werden, und Anfang 2019 wurde das Programm beendet. Eine bizenrische Kohortenstudie an 178 Patienten aus dem CUP ergab keinen klaren Hinweis auf eine klinisch relevante Besserung der Patienten nach einem Jahr (Couloume et al. 2020).

Zusammengefasst ist damit die Wirksamkeit von Biotin bei progredienter MS nicht belegt. Zudem ist zu beachten, dass die Einnahme von hochdosiertem Biotin die Ergebnisse von Laboruntersuchungen, die auf einer Streptavidin-/Biotin-Nachweisteknik beruhen, relevant verfälschen kann (je nach Analysetechnik entweder falsch hohe/positive oder falsch niedrige/negative Ergebnisse). Dies betrifft

auch Analyse der Notfalldiagnostik (z. B. Troponin), sodass daraus ein nicht unerhebliches Sicherheitsrisiko entstehen kann (FDA-Warnung 2017; Rote-Hand-Brief 2019).

Empfehlung B11 (Konsens): Hochdosiertes Biotin soll derzeit bei primär oder sekundär progredienten Verlaufsformen der MS außerhalb von Studien nicht zum Einsatz kommen, da die Wirksamkeit nicht belegt ist.

B.11.3 Ernährung und Genussgifte

Neben einer genetischen Disposition sind die Entstehung und der Verlauf der MS wesentlich von Umweltfaktoren geprägt (Rothhammer & Quintana 2016). Die Ernährung als veränderlicher Umweltfaktor steht aktuell im Fokus, v. a. mit der Frage, ob spezifische Diäten den Verlauf der Erkrankung verbessern können. Dass die Ernährung grundsätzlich von Bedeutung sein kann, legen nicht zuletzt die in den letzten Jahren erlangten Erkenntnisse zur Rolle des Mikrobioms und des Darms als immunologisches Organ nahe; es erscheint auch plausibel, dass mit der Ernährung der im Rahmen der Erkrankung auftretende oxidative Stress positiv beeinflusst werden könnte. Studien zur Wirkung von Antioxidantien zeigen zwar Effekte in experimentellen Arbeiten, bisher konnte jedoch kein konsistenter klinischer Effekt nachgewiesen werden. Dies gilt auch für Nahrungsinhaltsstoffe, die den Energiehaushalt und die neuronale Funktion/Regeneration unterstützen (Holton & Kirkland 2020; Marx et al. 2020). Demgegenüber kann aber als bewiesen gelten, dass Mangelzustände, z. B. an bestimmten Vitaminen, das Risiko für das Auftreten einer MS erhöhen können und auch bei bereits Erkrankten ausgeglichen werden sollen.

Für spezifische Diätformen liegen bisher keine Studien vor, die einen positiven Effekt belegen (Farinotti et al. 2012; Fitzgerald et al. 2019). Auch für eine protektive Rolle von kurzkettigen Fettsäuren wie der Propionsäure (Duscha et al. 2020) stehen randomisierte klinische Studien noch aus. Bekannt ist dagegen, dass eine fettreiche „westliche“ Kost und die damit assoziierte Fettleibigkeit das Risiko, an einer MS zu erkranken, erhöhen (Rasul et al. 2018). Ob dies auch für eine salzreiche Ernährung gilt, ist noch nicht abschließend geklärt (Koch-Henriksen et al. 2017).

Ebenfalls unklar ist, ob Alkohol über das allgemeine Gesundheitsrisiko hinaus spezifisch das Risiko und den Verlauf der MS beeinflusst. Ein „üblicher“ Alkoholkonsum scheint kein Risikofaktor zu sein, an einer MS zu erkranken (Hedström et al. 2014). Rauchen dagegen führt zu einem erhöhten Risiko, an einer MS zu erkranken (Degelman et al. 2017), und scheint auch den Verlauf der Erkrankung zu verschlechtern (Ivashynka et al. 2019).

Empfehlung B12 (starker Konsens): MS-Patienten sollte zu einer nach aktuellen Ernährungsstandards ausgewogenen Ernährung geraten werden. Diese sollte sich an den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung²⁸ orientieren.

Empfehlung B13 (starker Konsens): MS-Patienten sollten über den negativen Einfluss von Rauchen und Übergewicht aufgeklärt werden. Die Patienten sollten auf die Möglichkeiten zur Behandlung des Übergewichts und des Nikotinabusus hingewiesen werden.

B.11.4 Vitamin D

Unter Vitamin D versteht man eine Gruppe fettlöslicher Steroide, die Calciferole. Physiologisch wird Cholecalciferol (Calciol, Vitamin D₃) in der Haut mittels photolytischer Prozesse gebildet und vor allem in der Niere in das aktive Hormon Calcitriol umgewandelt, welches in erster Linie an der Regulation des Knochenstoffwechsels beteiligt ist. Die individuelle Vitamin-D-Versorgung lässt sich anhand des Calcidiol (25-Hydroxy-Cholecalciferol)-Spiegels im Blut überprüfen, der bei gesunden Erwachsenen mehr als 30 nmol/l betragen sollte.

Empfehlung B14 (starker Konsens): Bei Patienten mit Multipler Sklerose sollte der Vitamin-D-Spiegel überprüft werden. Besteht ein Mangel, soll dieser ausgeglichen werden, zum Beispiel durch eine medikamentöse Supplementation.

Nur ein kleiner Teil des Vitamin-D-Bedarfs wird über die Nahrung gedeckt, und die Empfehlungen zur notwendigen täglichen Zufuhr werden bis heute diskutiert (Cashman et al. 2017). Klar ist jedoch, dass Vitamin D in hohen Dosen schädlich oder sogar toxisch sein kann. Eine dauerhafte Zufuhr von 4.000 IE (EFSA Panel 2012) bis zu 10.000 IE (McCullough et al. 2019) Vitamin D₃ täglich gilt für Erwachsene als sicher; bei langfristig verabreichten deutlich höheren Dosen drohen durch eine Hyperkalzämie Nierenschäden und eine Osteoporose. Daher sind Risiken durch das – trotz fehlender Studien zur Wirksamkeit – seit einigen Jahren propagierte „Coimbra-Protokoll“, bei dem Vitamin D₃ anhand des Parathormon-Spiegels auf Tagesdosen von bis zu 60.000 IE titriert wird, nicht auszuschließen. Auch gibt es Hinweise darauf,

²⁸ www.dge.de

dass Vitamin-D-Dosierungen, die zu einer Hyperkalzämie führen, proinflammatorische und somit negative Effekte auf Autoimmunerkrankungen haben können (Häusler et al. 2019).

Epidemiologische Studien zeigen eine höhere Prävalenz der MS in Breitengraden mit geringerer Sonnenlichtexposition (Simpson et al. 2019), und dieses Phänomen ist zumindest zum Teil Vitamin-D- vermittelt (Hedström et al. 2019; Smolders et al. 2019). Zumindest unter Kaukasiern ist das Risiko, an einer MS zu erkranken, bei niedrigen Vitamin-D-Spiegeln erhöht (Munger et al. 2006 und 2017; Salzer et al. 2012; Langer-Gould et al. 2018), wobei nicht klar ist, ob dies auf vulnerable Lebensphasen (z. B. die Adoleszenz) beschränkt ist. In einer retrospektiven Analyse einer großen KIS-Kohorte konnte zudem gezeigt werden, dass der Vitamin-D-Spiegel auch einen Einfluss auf Krankheitsschwere und -verlauf der Multiplen Sklerose zu haben scheint (Ascherio et al. 2014). Erste kleinere Studien konnten jedoch nicht beweisen, dass eine Vitamin-D-Supplementierung den Verlauf der Erkrankung prospektiv positiv beeinflussen kann (Jagannath et al. 2018), einschließlich der kürzlich publizierten Studien SOLAR (Hupperts et al. 2019) und CHOLINE (Camu et al. 2019).

In beiden Studien erhielten die Patienten Vitamin D₃ als Add-on zu einer Interferon-beta-Therapie. In SOLAR wurden 229 Patienten 1 : 1 auf eine Hochdosistherapie von bis zu 350 µg Vitamin D₃ (14.007 IE) täglich versus Plazebo randomisiert. Der Anteil der Patienten, die nach 48 Wochen als primären Endpunkt einen sogenannten NEDA-3 Status erreichten (keine Schübe, keine Progression, keine MRT-Aktivität), unterschied sich nicht signifikant, allerdings zeigten sich signifikante positive Effekte in der MRT-Aktivität.

Ähnliches gilt für die CHOLINE-Studie, in der 129 Patienten mit einem bei Beginn erniedrigten Vitamin-D-Spiegel 100.000 IE Vitamin D₃ alle zwei Wochen oder Plazebo (1 : 1 randomisiert) erhielten. Auch hier unterschied sich der primäre Endpunkt (jährliche Schubrate nach 96 Wochen) zwischen den beiden Gruppen nicht, MRT-Parameter wurden jedoch positiv beeinflusst. Bemerkenswert ist die in beiden Studien sehr hohe Rate an Studienabbrechern, die allerdings nicht dem Vitamin D geschuldet war – die Verträglichkeit und Sicherheit der Supplementation war gut.

Empfehlung B15 (mehrheitliche Zustimmung): Bei Patienten mit Multipler Sklerose und normalen Vitamin-D-Spiegeln kann eine Vitamin-D-Supplementation erwogen werden. In diesem Fall soll der Patient darüber aufgeklärt werden, dass ein positiver Effekt dieser Behandlung nicht bewiesen ist.

Empfehlung B16 (starker Konsens): Vitamin-D-Ultra-Hochdosistherapien sollen

nicht verabreicht werden, da dabei ein gesundheitliches Risiko nicht auszuschließen ist.

B.12 Übersicht Jahrestherapiekosten Immuntherapeutika

Medikament	Dosierung	Preiskategorie ^{1,3}
Aubagio®	14 mg p. o. 1x tägl.	€€ ^a
Avonex®	30 µg i. m. 1x/Woche	€€€ ^b
Betaferon®	250 µg s. c. alle 2 Tage	€€€ ^c
Clift®	20 mg s. c. 1x tägl. ODER 40 mg s. c. 3x/Woche	€€ ^d
Copaxone®	20 mg s. c. 1x tägl. ODER 40 mg s. c. 3x/Woche	€€ ^e
Extavia®	250 µg s. c. alle 2 Tage	€€ ^f
Gilenya®	0,5 mg p. o. 1x tägl.	€€€ ^g
Lemtrada®	5x 12 mg i. v. (1. Jahr) 3x 12 mg i. v. (2. Jahr)	€€€€ ^{2,h}
Mavenclad®	3,5 mg/kg Körpergewicht in zwei Jahren	€€€€ ^{2,i}
Mayzent®	2 mg/1 mg p. o. 1x tägl.	€€€€ ^j
Mitoxantron	12 mg/m ² KOF/3 Monate	€ ^{2,k}
Ocrevus®	2x 600 mg i. v./Jahr	€€€€ ^l
Plegridy®	125 µg 1 x/2 Wochen (s. c. oder i. m.)	€€€ ^m
Rebif®	22 µg ODER 44 µg 3 x/Woche	€€€ ⁿ
Rituximab	Dosis: 1.000 mg i. v. alle 6 Monate	€ ^o
Tecfidera®	240 mg 2 x tägl.	€ ^p
Tysabri®	300 mg i. v. o. s.c. /4 Wochen	€€€€ ^q
Zeposia®	0,92 mg 1 x tägl.	€€€€ ^r

¹€ < 10.000, €€ 10.000 bis 15.000, €€€ 15.000 bis 20.000, €€€€ 20.000 bis 30.000, €€€€€ > 30.000

²eingeschränkte Vergleichbarkeit der Preiskategorien der zyklischen Therapien mit den Dauertherapien

³Kosten pro Jahr, nach Lauer-Steuer (Stand: 01.02.2021). Ausgehend vom Herstellerabgabepreis, unter Annahme der günstigsten Packungsgrößen und ohne Eindosierungen; jegliche Rabatte sind unberücksichtigt. Auf volle Euro-Beträge gerundet: ^a10.505 €; ^b17.834 €; ^c15.607 €; ^d20 mg: 11.062 €, 40 mg: 9.456 €; ^e20 mg: 13.622 €, 40 mg: 11.644 €; ^f14.420 €; ^g17.864 €; ^h1. Jahr: 45.560 €, 2. Jahr: 27.336 €, 1./2. Jahr gemittelt: 36.448 €; ⁱbei 75 kg KG (2 x 7 Tabletten/Jahr) im 1./2. Jahr: 22.610 €; ^j2 mg/1 mg: 24.116 €; ^kbei 175 cm/75 kg (1,9 m² KOF) Ralenova®: 1.313 €, günstigstes zugelassenes Generikum: 1.063 €; ^l20.500 €; ^m19.437 €; ⁿRebif® 22 µg: 16.071 €, Rebif® 44 µg: 19.872 €; ^oMabthera®: 6.603 €, Rixathon®: 5.845 €, Truxima® 5.612 €; ^p9.540 €; ^q25.145 €; ^r21.505 €

Tabellarium Studien

Tabelle B1: Beta-Interferone

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppe (Patientenzahl)	Patientencharakteristika	Endpunkte	Anmerkungen
IFNB MS Study group ¹⁻³	Phase III 3 Jahre (++)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ IFNβ 1b 1,6 Mio. E alle 2 Tage: 111 ✓ IFNβ 1b 8,0 Mio. E alle 2 Tage: 124 ✓ Plazebo: 123 	RRMS <ul style="list-style-type: none"> ✓ 2 Schübe in 2 Jahren ✓ EDSS < 5,5 	<u>Schub:</u> nach 3 Jahren: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Plazebo 14% ✓ IFNβ 1,6 Mio. E 18% ✓ IFNβ 8,0 Mio. E 22% 8 Mio. E vs. Plazebo, p = 0,0001; 1,6 Mio. E vs. Plazebo, p = 0,0101; 8 Mio. E vs. 1,6 Mio. E, p = 0,0086 <u>Progression:</u> 3 Jahre: nicht signifikant	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 16 Jahre: keine Daten zu EDSS-Progression; kein Unterschied in Anteil EDSS 6, Konversion SPMS ▪ 21 Jahre: keine EDSS-Daten
MSCRG ⁴⁻⁶	Phase III 104 Wochen (++)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ IFNβ 1a 22 µg 1x/Woche: 158 ✓ Plazebo: 143 	RRMS <ul style="list-style-type: none"> ✓ 2 Schübe in 3 Jahren ✓ EDSS 1-3,5 	<u>Schub:</u> nach 104 Wochen für n = 172: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Plazebo 26% ✓ IFNβ 38% AR 11,2% (CI: -2,6 bis 25,0; ns) <u>Progression:</u> nach 104 Wochen für n = 301: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Plazebo 65% ✓ IFNβ 78% AR 12,8% (CI: 2,7-22,96)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frühzeitiger Abbruch, deshalb Schubsample kleiner
PRISMS ⁷⁻¹⁰	Phase III 2 Jahre (+)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ IFNβ 1a 22 µg 3x/Woche: 189 ✓ IFNβ 44 µg 3x/Woche: 184 ✓ Plazebo: 187 	RRMS <ul style="list-style-type: none"> ✓ 2 Schübe in 2 Jahren 	<u>Schub:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Plazebo 16% ✓ IFNβ 22 µg 27%, IFNβ44 µg 32% AR 22 µg 10,9% (CI: 2,7-19,2), AR 44 µg 16% (CI: 7,5-24,6) <u>Progression:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Plazebo 36,4% ✓ IFNβ44 µg 26,6% AR 9,7% (CI: 0,33-19,13)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ <u>Progression:</u> 4 Jahre: Plazebo 54%, IFNβ 44% 8 Jahre: Plazebo 67%, IFNβ 60% 15 Jahre: keine Daten nach Gruppen

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppe (Patientenzahl)	Patientencharakteristika	Endpunkte	Anmerkungen
EUSPMS ¹¹	Phase III 3 Jahre (++)	✓ IFNβ 1b 250 µg alle 2 Tage: 360 ✓ Plazebo: 358	SPMS ✓ 2 Schübe oder EDSS-Progress in 2 Jahren	<u>Progression:</u> (6 Monate bestätigt) ✓ Plazebo 49% ✓ IFNβ 41% AR 8,6% (CI: 1,3-15,9)	
SPECTRIMS ¹²	Phase III 3 Jahre (++)	✓ IFNβ 1a 22 µg 3x/Woche: 209 ✓ IFNβ 1a 44 µg 3x/Woche: 204 ✓ Plazebo: 205	SPMS ✓ 1 EDSS-Punkt in 2 Jahren schlechter	<u>Progression:</u> (3 Monate bestätigt) ✓ Plazebo 37% ✓ IFNβ 41% AR -4,2% (CI: 17,5 bis -7,04; ns) <u>Jährliche Schubrate:</u> ✓ Plazebo 0,71 ✓ IFNβ 22/44 µg 3x/Woche: 0,50***	
IMPACT ¹³	Phase III 3 Jahre (++)	✓ IFNβ 1a 30 µg 1x/Woche: 217 ✓ Plazebo: 219	SPMS ✓ Krankheits- progress im Vorjahr	<u>Progression:</u> (3 Monate bestätigt) ✓ Plazebo 27% ✓ IFNβ 26% AR 1,7% (CI: -6,7-9,8; ns)	
USPMS ¹⁴	Phase III 3 Jahre (++)	✓ IFNβ 1b 250 µg oder 160µg/m ² KOF alle 2 Tage: 631 ✓ Plazebo: 308	SPMS ✓ EDSS-Progress in 2 Jahren	<u>Progression:</u> (6 Monate bestätigt) ✓ Plazebo 34% ✓ IFNβ 36% AR 1,6% (CI: -8,0-4,9; ns)	
CHAMPS ¹⁵⁻¹⁷	Phase III Time-to- event-Design (+)	✓ IFNβ-1a 30 µg 1x/Woche: 193 ✓ Plazebo: 190	KIS ✓ < 27 Tage mit 2 Läsionen	<u>CDMS:</u> (nach 3 Jahren) ✓ Plazebo 50% ✓ IFNβ 35% AR 14,8% (CI: 4,97-24,6), RR 29,5% (CI:10,6-44,5)	✓ <u>Progression:</u> 5 Jahre: keine Zahlen in Publikation 10 Jahre: nur EDSS-Gruppen berichtet
ETOMS ¹⁸	Phase III 2 Jahre (++)	✓ IFNβ 1a 22 µg 1x/Woche: 154 ✓ Plazebo: 155	KIS ✓ < 2 Monate KIS mit 3 Läsionen	<u>CDMS:</u> ✓ Plazebo 45% ✓ IFNβ 34% AR 11% (CI: 0,2-21,9), RR 24,6% (CI: 0,1-43,2) <u>Progression:</u>	

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppe (Patientenzahl)	Patientencharakteristika	Endpunkte	Anmerkungen
				<ul style="list-style-type: none"> ✓ Plazebo 20% ✓ IFNβ 15% AR 5,2% (CI: -3,3-13,7)	
BENEFIT ¹⁹⁻²²	Phase III 2 Jahre (++)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ IFNβ 1b 250 µg alle 2 Tage: 305 ✓ Plazebo: 182 	KIS <ul style="list-style-type: none"> ✓ < 2 Monate mit 2 Läsionen 	<u>CDMS:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Plazebo 44% ✓ IFNβ 26% AR 18,1% (CI: 9,2-26,94), RR 41,3% (CI: 24,1-54,6)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ <u>Progression:</u> 3 Jahre: IFNβ 14% vs. P 23% 5 Jahre: IFNβ 27% vs. P 38% 8 Jahre IFNβ 24,5% vs. P 22,5% 11 Jahre: IFNβ 18,6% vs. P 24,3%
REFLEX ²³	Phase III 2 Jahre (++)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ IFNβ 1a 44 µg 1x/Woche: 171 ✓ IFNβ 1a 44 µg 3x/Woche: 175 ✓ Plazebo: 171 	KIS	<u>CDMS:</u> Plazebo: 38% IFNβ 1x/Woche: 22%, (HR 0,53 [0,35-0,79]) IFNβ 3x/Woche: 21% (HR 0,48 [0,31-0,73])	
ADVANCE ²⁴	Phase III 48 Wochen (++)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ PEG-IFNβ 1a 125 µg 2x/Monat: 512 ✓ PEG-IFNβ 1a 125 µg 1x/Monat: 500 ✓ Plazebo: 500 	RRMS	<u>Schub:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Plazebo: 72% ✓ IFNβ 2x/Monat: 82% ✓ IFNβ 1x/Monat: 79% AR 2x/Monat: 10,8% (CI: 5,7-15,97), 1x/Monat: 7,4% (CI: 2,1-12,7) <u>Progression:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Plazebo: 90% ✓ IFNβ 2x/Monat: 94% ✓ IFNβ 1x/Monat: 94% AR 2x/Monat: 3,9% (CI: 0,6-7,3), 1x/Monat: 3,8 (CI: 0,4-7,2)	

*p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001, ns nicht signifikant

Qualität: + randomisiert-kontrolliert; ++ randomisiert-kontrolliert, Rater geblendet, +++ randomisiert-kontrolliert, double-dummy, volle Verblindung, KH, Kohortenstudie

Abkürzungen: AR absolute Risikoreduktion, CDMS klinisch definitive MS, CI 95 % Konfidenzintervall, HR Hazard Ratio, KOF Körperoberfläche, P Plazebo, RR relative Risikoreduktion, vs. versus

Referenzen

1. IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, Plazebo-controlled trial. *Neurology*, 1993. 43(4):655-61.
2. Ebers G C et al. Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010. 81(8):907-12.
3. Goodin, D S et al. Relationship between early clinical characteristics and long term disability outcomes: 16 year cohort study (follow-up) of the pivotal interferon β -1b trial in multiple sclerosis. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry*, 2012. 83(3):282-87.
4. Jacobs, L D et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 1996. 39(3):285-94.
5. Rudick R A et al. Impact of interferon beta-1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Neurology*, 1997. 49(2):358-63.
6. Bermel R A et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A 15-year follow-up study. *Mult Scler*, 2010. 16(5):588-96.
7. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind Plazebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet*, 1998. 352(9139):1498-504.
8. PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology*, 2001. 56(12):1628-36. Erratum in: *Neurology*, 2001. 57(6):1146.
9. Kappos L et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology*, 2006. 67(6):944-53.
10. Kappos L et al. Factors influencing long-term outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: PRISMS-15. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry*, 2015. 86(11):1202-07.
11. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. Plazebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet*, 1998. 352(9139):1491-97.
12. SPECTRIMS Study Group. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: clinical results. *Neurology*, 2001. 56:1496-504.
13. Cohen J A et al. Benefit of interferon β -1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology*, 2002. 59(5):679-87.
14. Panitch H et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: Results from a 3-year controlled study. *Neurology*, 2004. 63(10):1788-95.
15. Jacobs L D et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med*, 2000. 343(13):898-904.
16. Kinkel R P et al. IM interferon β -1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology*, 2006. 66(5):678-84.

17. Kinkel R P et al. Association between immediate initiation of intramuscular interferon beta-1a at the time of a clinically isolated syndrome and long-term outcomes: a 10-year follow-up of the Controlled High-Risk Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study in Ongoing Neurological Surveillance. *Arch Neurol*, 2012. 69(2):183-90.
18. Comi G et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet*, 2001. 357(9268):1576-82.
19. Kappos L et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*, 2006. 67(7):1242-49.
20. Kappos L et al. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol*, 2009. 8(11):987-97.
21. Edan G et al. Long-term impact of interferon beta-1b in patients with CIS: 8-Year follow-up of BENEFIT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004. 85(11):1183-89.
22. Kappos L et al. The 11-year long-term follow-up study from the randomized BENEFIT CIS trial. *Neurology*, 2006. 87(10):978-87.
23. Comi G et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): A phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol*, 2012. 11(1):33-41.
24. Calabresi P A et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): A randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol*, 2014. 13(7):657-65.

Tabelle B2: Glatirameramide

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppe (Patientenzahl)	Patientencharakteristika	Endpunkte	Anmerkungen
Copolymer 1 MS Study Group ¹	Phase III 24 Monate (+++)	✓ Glatirameracetat 20 mg/d: 125 ✓ Plazebo: 126	RRMS ✓ ohne Vortherapie ✓ 18-45 Jahre ✓ EDSS ≤ 5	<u>Jährliche Schubrate:</u> ✓ GLAT: 0,59 ✓ Plazebo: 0,84 AR 0,25, RR 29%;** <u>Progression:</u> (6 Monate bestätigt) ✓ GLAT: 21,6% ✓ Plazebo: 24,6% AR 3%, RR 12%; ns	
Copolymer 1 MS Study Group Extensionsstudie ²	Phase III offene Extensionsstudie 36 Monate (+)	Glatirameracetat 20 mg/d ✓ früh: 101 ✓ verzögert: 107		<u>Jährliche Schubrate:</u> ✓ GLAT: 0,26 ✓ Plazebo: 0,28 AR 0,02, RR 7%; ns	
REGARD ³	Randomisierte, unverblindete, aktiv kontrollierte Studie 24 Monate (+)	✓ Glatirameracetat 20 mg/d s.c.: 378 ✓ IFNβ 1a 44 µg 3x/Woche: 386	RRMS ✓ nicht u. vorbehandelte Patienten ✓ 18-60 Jahre ✓ EDSS ≤ 5	<u>Jährliche Schubrate:</u> ✓ GLAT: 0,29 ✓ IFNβ: 0,30 AR 0,01, RR 3%; ns	✓ KM-aufnehmende Herde pro MRT-Untersuchung: GLAT: 0,41 IFNβ: 0,24
BECOME ⁴	Randomisierte, aktiv kontrollierte Studie 12 Monate (+)	✓ Glatirameracetat 20 mg/d: 39 ✓ IFNβ 1b 250 µg alle 2 Tage: 36	KIS oder RRMS ✓ ohne Vortherapie ✓ 18-55 Jahre ✓ EDSS ≤ 5,5	<u>Jährliche Schubrate:</u> ✓ GLAT: 0,33 ✓ IFNβ: 0,37 AR 0,04, RR 11%; ns	✓ frei von Krankheitsaktivität im MRT nach 24 Monaten: GLAT: 21% IFNβ: 21%; ns AR 0, RR 0%; ns

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppe (Patientenzahl)	Patientencharakteristika	Endpunkte	Anmerkungen
BEYOND ⁵	Randomisierte, aktiv kontrollierte Studie mind. 24 Monate (++)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Glatirameracetat 20 mg/d: 448 ✓ IFNβ 1b 500 µg s.c. alle 2 Tage: 899 ✓ IFNβ 1b 250 µg s.c. alle 2 Tage: 897 	RRMS <ul style="list-style-type: none"> ✓ ohne Vortherapie ✓ 18-55 Jahre ✓ EDSS ≤ 5 	<u>Jährliche Schubrate:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ GLAT: 0,34 ✓ IFNβ 1b 500 µg: 0,33 ✓ IFNβ 1b 250 µg: 0,36; ns <u>Progression:</u> (6 Monate bestätigt) <ul style="list-style-type: none"> ✓ GLAT: 20% ✓ IFNβ 1b 500 µg: 22% ✓ IFNβ 1b 250 µg: 21%; ns 	
Calabrese 2012 ⁶	Randomisierte Studie 24 Monate (+)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Glatirameracetat 20 mg/d: 48 ✓ IFNβ 1a 44 µg 3x/Woche s.c.: 46 ✓ IFNβ 1a 30 µg/ Woche i.m.: 47 ✓ Plazebo: 50 	RRMS <ul style="list-style-type: none"> ✓ ohne Vortherapie ✓ 18-55 Jahre ✓ EDSS ≤ 5 	<u>Jährliche Schubrate:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ GLAT: 0,5 ✓ IFNβ 1a 44 µg: 0,4 ✓ IFNβ 1a 30 µg: 1,3;** 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Veränderung EDSS: GLAT: 0,3 IFNβ 1a 44 µg: 0,2 IFNβ 1a 30 µg: 0,5
GALA ⁷	Phase III 12 Monate (+++)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Glatirameracetat 40 mg s.c. 3x/Woche: 943 ✓ Plazebo: 461 	RRMS <ul style="list-style-type: none"> ✓ nicht und vorbehandelte Patienten ✓ 18-55 Jahre ✓ EDSS ≤ 5,5 	<u>Jährliche Schubrate:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ GLAT: 0,33 ✓ Plazebo: 0,51 AR 0,18, RR 34%;*** <u>Progression:</u> (3 Monate bestätigt) <ul style="list-style-type: none"> ✓ GLAT: 4,5 % ✓ Plazebo: 3,7%; ns 	
PreKISe ⁸	Phase III bis zu 36 Monate (+++)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Glatirameracetat 20 mg/d: 243 ✓ Plazebo: 238 	KIS <ul style="list-style-type: none"> ✓ mit monofokaler Manifestation ✓ ohne Vortherapie ✓ 18-45 Jahre 	<u>CDMS:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ GLAT: 0,24 ✓ Plazebo: 0,43 AR 0,19, RR 45%;***	

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppe (Patientenzahl)	Patientencharakteristika	Endpunkte	Anmerkungen
PreKISe Extensionsstudie ⁹	Phase III offene Extensionsstudie 24 Monate (+)	Glatirameracetat 20 mg/d ✓ früh: 198 ✓ verzögert: 211		CDMS: ✓ GLAT früh: 0,34 ✓ GLAT verzögert: 0,56 AR 0,22, RR 41%;***	
PROMiSe ¹⁰	Phase III 36 Monate (+++)	✓ Glatirameracetat 20 mg/d: 627 ✓ Plazebo: 316	PPMS ✓ nicht u. vorbehandelte Patienten ✓ 30-65 Jahre ✓ EDSS 3-6,5	Progression: (6 Monate bestätigt) ✓ GLAT: 39,6% ✓ Plazebo: 45,2% ✓ AR 5,6%, RR 12%; ns	
GATE ¹¹	Phase III Non-inferiority 9 Monate (+++)	Glatirameracetat 20 mg/d ✓ Originator: 357 ✓ Biosimilar: 353 ✓ Plazebo: 84	RRMS ✓ ohne Vortherapie ✓ 18-55 Jahre ✓ EDSS ≤ 5,5	KM-aufnehmende Herde (zwischen Monat 7 und 9) ✓ Originator: 0,38 ✓ Biosimilar: 0,42 ✓ Plazebo: 0,82	

*p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001, ns nicht signifikant

Qualität: + randomisiert-kontrolliert; ++ randomisiert-kontrolliert, Rater geblendet; +++ randomisiert-kontrolliert, double dummy, volle Verblindung, KH, Kohortenstudie

Abkürzungen: AR absolute Risikoreduktion, CDMS klinisch definitive MS, GLAT Glatirameracetat, RR relative Risikoreduktion

Referenzen

1. Johnson K P et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*, 1995. 45:1268-76.
2. Johnson K P et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. *Mult Scler J*, 2000. 6:255-66.
3. Mikol D D et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif versus Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD) study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol*, 2008. 7:903-14.
4. Cadavid D et al. Efficacy of treatment of MS with IFNβ-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology*, 2009. 72:1976-83.

5. O'Connor P et al. 250 µg or 500 µg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol*, 2009. 8:889-97.
6. Calabrese M et al. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *MultScler J*, 2012. 18:418-24.
7. Kahn O A et al. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2013. 73:705-13.
8. Comi G et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISE study): a randomised, double-blind, Plazebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2009. 374:1503-11.
9. Comi G et al. Effects of early treatment with glatiramer acetate in patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler J*, 2013. 19:1074-83.
10. Wolinsky J S et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, Plazebo-controlled trial. *Ann Neurol*, 2007. 61:14-24.
11. Cohen J et al. Equivalence of generic glatiramer acetate in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA Neurology*, 2015. 72:1433-41.

Tabelle B3: Dimethylfumarat

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppe (Patientenzahl)	Patientencharakteristika	Endpunkte	Anmerkungen
Kappos, 2008 ¹	Phase II 24 Wochen (+++)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ BG12 1x 120 mg/d: 64 ✓ BG12 3x 120 mg/d: 64 ✓ BG12 3x 240 mg/d: 64 ✓ Plazebo: 65 	RRMS <ul style="list-style-type: none"> ✓ EDSS ≤ 5 ✓ ≥ 1 Schub in den letzten 12 Mo. oder ≥ 1 Gd-pos. Läsion in einem MRT ≤ 6 Wo. 	<u>Zahl neuer Gd-pos. Läsionen:</u> (Woche 12 bis 24) <ul style="list-style-type: none"> ✓ BG12 3x 240 mg/d 1,4 ± 3,8 (mean ± SD) ✓ Plazebo 4,5 ± 7,4 RR 69%, p < 0,0001. Übrige DMF-Dosierungen nicht signifikant <u>Schubrate:</u> keine signifikanten Unterschiede <u>Progression:</u> keine Auswertung	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Zweiteilige Studie: <ol style="list-style-type: none"> 1. Teil Woche 0-24: Effektivität 2. Teil Woche 25-48: Sicherheit (Plazebo-Arm wurde auf BG12 3x 240 mg/d umgestellt)
CONFIRM ²	Phase III 96 Wochen (+++)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ BG12 2x 240 mg/d: 359 ✓ BG12 3x 240 mg/d: 345 ✓ Plazebo: 363 	RRMS <ul style="list-style-type: none"> ✓ EDSS ≤ 5 ✓ ≥ 1 Schub in den letzten 12 Mo. oder ≥ 1 Gd-pos. Läsion in einem MRT ≤ 6 Wo. 	<u>Jährliche Schubrate:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ BG12 2x 240 mg/d: 0,22; RR (vs. Plazebo) 44%*** ✓ BG12 3x 240 mg/d: 0,20; RR (vs. Plazebo) 51%*** ✓ Plazebo: 0,40 <u>Progression:</u> (bestätigt nach 12 Wochen) keine signifikanten Unterschiede	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Glatirameracetat (20 mg/d s.c.; n = 350) als Referenz (open-label) ▪ Open-label Extension: ENDORSE
DEFINE ³	Phase III 2 Jahre (+++)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ BG12 2x 240 mg/d: 410 ✓ BG12 3x 240 mg/d: 416 ✓ Plazebo: 408 	RRMS <ul style="list-style-type: none"> ✓ EDSS ≤ 5 ✓ ≥ 1 Schub in den letzten 12 Mo. oder ≥ 1 Gd-pos. Läsion in einem MRT ≤ 6 Wo. 	<u>Jährliche Schubrate:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ BG12 2x 240 mg/d: 0,17; RR (vs. Plazebo) 53%*** ✓ BG12 3x 240 mg/d: 0,19; RR (vs. Plazebo) 48%*** ✓ Plazebo: 0,36 <u>Progression:</u> (bestätigt nach 12 Wochen) <ul style="list-style-type: none"> ✓ BG12 2x 240 mg/d: 16%; RR (vs. Plazebo) 38%** ✓ BG12 3x 240 mg/d: 18%; RR (vs. Plazebo) 34%* ✓ Plazebo: 27% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Open-label Extension: ENDORSE

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppe (Patientenzahl)	Patientencharakteristika	Endpunkte	Anmerkungen
Diroximel Fumarat (DRF)					
EVOLVE-MS-1 ⁴	Phase III open-label 96 Wochen (++)	Interimsanalyse 2018: ✓ DRF 2x 462 mg/d: 696	RRMS ✓ schubfrei in den vorausgehenden 30 Tagen ✓ EDSS ≤ 6	<u>Primärer Endpunkt:</u> Sicherheit <u>Jährliche Schubrate:</u> ✓ 0,16 (CI: 0,13-0,20) <u>Progression:</u> n.a.	▪ DMF als Vormedikation erlaubt
EVOLVE-MS-2 ⁵	Phase III 5 Wochen (++)	✓ DRF 2x 462 mg/d: 253 ✓ DMF 2x 240 mg/d: 251	RRMS ✓ schubfrei in den vorausgehenden 30 Tagen	<u>Primärer Endpunkt:</u> Verträglichkeit <u>Progression:</u> n.a.	

*p < 0,01, **p < 0,005, ***p < 0,001, ns nicht signifikant

Qualität: + randomisiert-kontrolliert; ++ randomisiert-kontrolliert, Rater geblindet; +++ randomisiert-kontrolliert, double-dummy, volle Verblindung, KH, Kohortenstudie

Abkürzungen: AR absolute Risikoreduktion, BG12 Dimethylfumarat, CDMS klinisch definitive MS, CI 95% Konfidenzintervall, Mo Monate, n.a. nicht zutreffend, P Placebo-Gruppe, RR relative Risikoreduktion, vs. versus, Wo Wochen

Referenzen

1. Kappos L et al. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, Placebo-controlled phase IIb study. *Lancet*, 2008. 372(9648):1463-72.
2. Fox R J et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2012. 367:1087-97. Erratum in: *N Engl J Med*, 2012. 367:1673.
3. Gold R et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2012. 367(12):1098-107. Erratum in: *N Engl J Med*, 2012. 367:1098-107.
4. Naismith R T et al. Diroximel fumarate (DRF) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Interim safety and efficacy results from the phase 3 EVOLVE-MS-1 study. *Mult Scler*, 2020. 26(13):1729-39.
5. Naismith R T et al. Diroximel fumarate demonstrates an improved gastrointestinal tolerability profile compared with dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the randomized, double-blind, phase III EVOLVE-MS-2 study. *CNS Drugs*, 2020. 34(2):185-96.

Tabelle B4: Teriflunomid

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppe (Patientenzahl)	Patientencharakteristika	Endpunkte	Anmerkungen
TEMSO ¹	Phase III 108 Wochen (+++)	✓ Teriflunomid 14 mg: 358 ✓ Plazebo: 363	RRMS ✓ 18-55 Jahre, EDSS ≤ 5,5 ✓ ≥ 1 Schub im vorausgegangenen Jahr o. ≥ 2 Schübe in den 2 vorausgegangenen Jahren	<u>Jährliche Schubrate:</u> ✓ Teriflunomid: 0,37 ✓ Plazebo: 0,54 AR 17%, RR 31%;*** <u>Progression:</u> ✓ Teriflunomid: 20,2% ✓ Plazebo: 27,3%* AR 7,1%, RR 26,0%;*	▪ Endpunkt Progression für die ebenfalls getestete 7-mg-Dosierung nicht erreicht
TOWER ²	Phase III 108 Wochen (+++)	✓ Teriflunomid 14 mg: 370 ✓ Plazebo: 388	RRMS ✓ 18-55 Jahre ✓ mediane EDSS ≤ 5,5 ✓ ≥ 1 Schub im vorausgegangenen Jahr o. ≥ 2 Schübe in den 2 vorausgegangenen Jahren	<u>Schub:</u> ✓ Teriflunomid: 0,32 ✓ Plazebo: 0,50 AR 18%, RR 36%;*** <u>Progression:</u> ✓ Teriflunomid: 15,8% ✓ Plazebo: 19,7%* AR 3,0%, RR 19,8%;*	▪ Endpunkt Progression für die ebenfalls getestete 7-mg-Dosierung nicht erreicht
TOPIC ³	Phase III 108 Wochen (+++)	✓ Teriflunomid 14 mg: 216 ✓ Plazebo: 197	KIS ✓ 18-55 Jahre ✓ EDSS ≤ 3,5	<u>CDMS:</u> ✓ Teriflunomid: 24,0% ✓ Plazebo: 35,9%;** HR 0,574 (CI: 0,379-0,869) <u>Jährliche Schubrate:</u> ✓ Teriflunomid: 0,19 ✓ Plazebo: 0,28; ns <u>Progression:</u> ✓ Teriflunomid: 16% ✓ Plazebo: 19%; ns	

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppe (Patientenzahl)	Patientencharakteristika	Endpunkte	Anmerkungen
TENERE ⁴	Phase III 48 bis 114 Wochen Time-to-event-Design (++)	✓ Teriflunomid 14 mg: 111 ✓ IFNβ 1a: 101	RRMS ✓ > 18 Jahre ✓ EDSS ≤ 5,5	<u>Therapieversagen:</u> ns <u>Schub:</u> ✓ Teriflunomid: 0,26 ✓ IFNβ: 0,22; ns	<ul style="list-style-type: none"> Ungewöhnlicher primärer Endpunkt: Zeit bis zum Therapieversagen (Komposit aus Schub und Therapiebeendigung)
ASCLEPIOS I und II ⁵	Phase III bis zu 30 Monate (+++)	✓ Ofatumumab 20 mg s.c.: 946 ✓ Teriflunomid 14 mg: 936	RRMS oder SPMS mit Schüben ✓ 18-55 Jahre ✓ 1 Schub im Jahr zuvor oder 2 Schübe in 2 Jahren zuvor oder eine Gd+ Läsion im MRT im Jahr zuvor	<u>Jährliche Schubrate:</u> ASCLEPIOS I: ✓ Ofatumumab: 0,11 ✓ Teriflunomid: 0,22 AR 0,11, RR 50%;*** ASCLEPIOS II: ✓ Ofatumumab: 0,10 ✓ Teriflunomid: 0,25 AR 0,15, RR 60%;*** <u>Progression:</u> (bestätigt nach 12/24 Wochen): ASCLEPIOS I: ✓ Ofatumumab: 11,3%/8,2% ✓ Teriflunomid: 15,4%/13%;**/** ASCLEPIOS II: ✓ Ofatumumab: 10,5%/8% ✓ Teriflunomid: 14,6%/10,9%;**/**	<ul style="list-style-type: none"> In beiden Studien > 90% mit RRMS, ca 40% hatten zuvor keine Therapie.

*p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001, ns nicht signifikant

Qualität: + randomisiert-kontrolliert; ++ randomisiert-kontrolliert, Rater geblindet; +++ randomisiert-kontrolliert, double dummy, volle Verblindung, KH, Kohortenstudie

Abkürzungen: AR absolute Risikoreduktion, CDMS klinisch definitive MS, CI 95%-Konfidenzintervall, HR Hazard Ratio, IFN β Beta-Interferon, KIS klinisch isoliertes Syndrom, RR relative Risikoreduktion

Referenzen

1. O'Connor P et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2011. 365(14):1293-303.
2. Confavreux C et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, Placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2014. 13(3):247-56.
3. Miller A E et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, Placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2014. 13(10):977-86.
4. Vermersch P et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler*, 2014. 20(6):705-16.
5. Hauser S L et al. ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II Trial Groups. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2020. 383:546-57.

Tabelle B5: S1P-Modulatoren

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppe (Patientenzahl)	Patientencharakteristika	Endpunkte	Anmerkungen
Fingolimod					
FTY720 D2201 ¹	Phase II, 6 Monate Hauptstudie, 6 Monate Extension (++)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Fingolimod 1,25 mg/d: 94 ✓ Fingolimod 5 mg/d: 94 ✓ Plazebo: 93 	RRMS <ul style="list-style-type: none"> ✓ 18-60 Jahre ✓ EDSS ≤ 6,5 ✓ 2 Schübe in den letzten beiden Jahren oder 1 Schub im letzten Jahr UND mind. 1 Gd+-Läsion 	<u>Jährliche Schubrate:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Fingolimod 1,25 mg: 0,35 ✓ Fingolimod 5 mg: 0,36 ✓ Plazebo: 0,77 Fingolimod 1,25 mg: AR 0,42, RR 55%;** Fingolimod 5mg: AR 0,41, RR 53%;* <u>Progression:</u> n. a.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Die klinischen Endpunkte waren sekundäre Endpunkte. Primärer Endpunkt war die Anzahl der Gd+-Läsionen in 6 Monaten. ▪ Studie mit letztendlich nicht zugelassenen Dosen. In der Fingolimod-5-mg-Gruppe hohe Drop-out-Rate von 18%
FREEDOMS ²	Phase III 24 Monate (+++)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Fingolimod 1,25 mg/d: 429 ✓ Fingolimod 0,5 mg/d: 425 ✓ Plazebo: 418 	RRMS <ul style="list-style-type: none"> ✓ 18-55 Jahre ✓ EDSS ≤ 5,5 ✓ 2 Schübe in den letzten beiden Jahren oder 1 Schub im letzten Jahr 	<u>Jährliche Schubrate:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Fingolimod 0,5 mg: 0,18 ✓ Plazebo: 0,40 AR 0,22, RR 55%;*** <u>Progression:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Fingolimod 0,5 mg: 17,7% ✓ Plazebo: 24,1% AR 6,4%, RR 27%;*	
FREEDOMS II ³	Phase III 24 Monate (+++)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Fingolimod 1,25 mg/d: 370 ✓ Fingolimod 0,5 mg/d: 358 ✓ Plazebo: 355 	RRMS <ul style="list-style-type: none"> ✓ 18-55 Jahre ✓ EDSS ≤ 5,5 ✓ 2 Schübe in den letzten beiden Jahren oder 1 Schub im letzten Jahr 	<u>Jährliche Schubrate:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Fingolimod 0,5 mg: 0,21 ✓ Plazebo: 0,40 AR 0,19, RR 48%;*** <u>Progression:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Fingolimod 0,5 mg: 25,3% ✓ Plazebo: 29,0%; ns 	

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppe (Patientenzahl)	Patientencharakteristika	Endpunkte	Anmerkungen
TRANS-FORMS ⁴	Phase III 12 Monate (+++)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Fingolimod 1,25 mg/d: 420 ✓ Fingolimod 0,5 mg/d: 429 ✓ IFNβ 1a i.m.: 431 	RRMS <ul style="list-style-type: none"> ✓ 18-55 Jahre ✓ EDSS ≤ 5,5 2 Schübe in den letzten beiden Jahren oder 1 Schub im letzten Jahr	<u>Jährliche Schubrate:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Fingolimod 0,5 mg: 0,16 ✓ IFNβ 1a i.m.: 0,33 AR 0,17, RR 52%;*** <u>Progression:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Fingolimod 0,5 mg: 5,9% ✓ IFNβ 1a i.m.: 7,9%; ns 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nur etwas mehr als 40% der Patienten in allen Gruppen waren therapienaiv.
PARADIGMS ⁵	Phase III 24 Monate (+++)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Fingolimod 0,5 mg/d: 107 ✓ IFNβ 1a i.m.: 108 	Kinder (10-17 Jahre) mit RRMS <ul style="list-style-type: none"> ✓ EDSS ≤ 5,5 ✓ Mind. 1 Schub im Jahr davor oder mind. 2 Schübe in den letzten beiden Jahren davor oder 1 Gd+- Läsion im cMRT in den letzten 6 Mo. 	<u>Jährliche Schubrate:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Fingolimod: 0,12 ✓ IFNβ 1a: 0,67 AR 0,55, RR 82%;*** <u>Progression:</u> N/A	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hohe Rate von Nebenwirkungen in der Fingolimod-Gruppe: 6 Patienten mit Anfällen; jeweils ein Patient mit Agranulozytose, Autoimmun-Uveitis, Hypersensitivitätsvaskulitis
INFORMS ⁶	Phase III mindestens 36 Monate bis max. 5 Jahre (+++)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Fingolimod 0,5 mg/d: 336 ✓ Plazebo: 487 	PPMS <ul style="list-style-type: none"> ✓ Krankheitsdauer 2-10 Jahre ✓ EDSS 3,5 - 6,0 ✓ EDSS-Anstieg von mind. 0,5 in den letzten 2 Jahren 	<u>Progression:</u> (bestätigt nach 3 Monaten) <ul style="list-style-type: none"> ✓ Fingolimod: 69% ✓ Plazebo: 69%; ns 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 147 Patienten hatten 1,25 mg Fingolimod erhalten und wurden nicht in die Auswertung bezüglich der Effektivität einbezogen.
Siponimod					
BOLD ⁷	Phase II 6 Monate (+++)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Siponimod 2 mg/d: 49 ✓ Plazebo: 45 	RRMS <ul style="list-style-type: none"> ✓ EDSS ≤ 5 	<u>Jährliche Schubrate:</u> (sekundärer Endpunkt) <ul style="list-style-type: none"> ✓ Siponimod: 0,20 ✓ Plazebo: 0,58;* <u>Progression:</u> N/A	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisfindungsstudie, 5 Dosierungen in 2 Kohorten.

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppe (Patientenzahl)	Patientencharakteristika	Endpunkte	Anmerkungen
EXPAND ⁸	Phase III Time-to-event Design; Behandlung bis max. 3 Jahre (+++)	✓ Siponimod 2 mg/d: 1105 ✓ Plazebo: 546	SPMS ✓ EDSS 3,0-6,5	<u>Progression:</u> (bestätigt nach 3 Monaten) ✓ Siponimod 26% ✓ Plazebo: 32%;* <u>Jährliche Schubrate:</u> ✓ Siponimod: 0,07 ✓ Plazebo: 0,16;***	
Ozanimod					
RADIANCE Phase II/III ⁹	Phase II (+++)	✓ Ozanimod 0,5 mg/d: 87 ✓ Ozanimod 1 mg/d: 83 ✓ Plazebo: 88	RMS ✓ EDSS ≤ 5	<u>Jährliche Schubrate:</u> (sekundärer Endpunkt) Ozanimod 0,5 mg/d: 0,35; ns Ozanimod 1 mg/d: 0,24;* <u>Progression:</u> n.a.	<ul style="list-style-type: none"> Primärer Endpunkt: Zahl neuer Gd+-Läsionen in Woche 12-24 Ozanimod 0,5 mg/d: 1,5 (OR 0,16, CI 0,08-0,30;***) Ozanimod 1 mg/d: 1,5 (OR 0,11, CI 0,06-0,21;***) Plazebo: 11,1
RADIANCE Phase III ¹⁰	Phase III 24 Monate (+++)	✓ Ozanimod 0,5 mg/d: 439 ✓ Ozanimod 1 mg/d: 433 ✓ IFNβ 1a i.m.: 441	RMS EDSS ≤ 5	<u>Jährliche Schubrate:</u> ✓ Ozanimod 0,5 mg/d: 0,22 ✓ Ozanimod 1 mg/d: 0,17 ✓ IFNβ 1a: 0,28 RR 21/38%; */***	<u>Progression:</u> (bestätigt nach 3 Mo; gepoolte Analyse)
SUNBEAM ¹¹	Phase III mind. 12 Monate (+++)	✓ Ozanimod 0,5 mg/d: 451 ✓ Ozanimod 1 mg/d: 447 ✓ IFNβ 1a i.m.: 448	RMS EDSS ≤ 5	<u>Jährliche Schubrate:</u> ✓ Ozanimod 0,5 mg/d: 0,24 ✓ Ozanimod 1 mg/d: 0,18 ✓ IFNβ 1a: 0,35 RR 31/48%; **/***	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ozanimod 0,5 mg/d: 6,5% ✓ Ozanimod 1 mg/d: 7,6% ✓ IFNβ 7,8%; ns

*p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001, ns nicht signifikant

Qualität: + randomisiert-kontrolliert; ++ randomisiert-kontrolliert, Rater geblindet, +++ randomisiert-kontrolliert, double-dummy, volle Verblindung, KH, Kohortenstudie

Abkürzungen: AR absolute Risikoreduktion, CI 95%-Konfidenzintervall, IFN β Beta-Interferon, Mo Monate, n.a. nicht zutreffend, OR Odds Ratio, RR relative Risikoreduktion

Referenzen

1. Kappos L et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006. 355(11):1124-40.
2. Kappos L et al. A Placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2010. 362(5):387-401.
3. Calabresi P A et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, Placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2014. 13:545-56.
4. Cohen J A et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2010. 362(5):402-15.
5. Chitnis T et al. Trial of fingolimod versus interferon beta-1a in pediatric multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2018. 379(11):1017-27.
6. Lublin F et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, Placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2016. 387(10023):1075-84.
7. Selmaj K et al. Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (BOLD): an adaptive, dose-ranging, randomised, phase 2 study. *Lancet Neurol*, 2013. 12(8):756-67.
8. Kappos L et al. Siponimod versus Placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*, 2018. 391(10127):1263-73.
9. Cohen J A et al. Safety and efficacy of the selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator ozanimod in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a randomised, Placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*, 2016. 15(4):373-81.
10. Cohen J A et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2019. 18(11):1021-33.
11. Comi G et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2019. 18(11):1009-20.

Tabelle B6: Cladribin

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppe (Patientenzahl)	Patientencharakteristika	Endpunkte	Anmerkungen
CLARITY ¹	Phase III 96 Wochen (+++)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Cladribin 3,5 mg/kg KG: 433 ✓ Cladribin 5,25 mg/kg KG: 456 ✓ Plazebo: 437 	RRMS <ul style="list-style-type: none"> ✓ 3 Monate ohne Vortherapie ✓ 18-65 Jahre ✓ EDSS ≤ 5,5 	<u>Jährliche Schubrate:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Cladribin 3,5 mg/mg KG: 0,14;*** ✓ Cladribin 5,25 mg/mg KG: 0,15;*** ✓ Plazebo: 0,33 <u>Progression:</u> (bestätigt nach 3 Monaten) <ul style="list-style-type: none"> ✓ Cladribin 3,5 mg/kg KG: 14,3% (HR 0,67, CI 0,48-0,93) ✓ Cladribin 5,25 mg/kg KG: 15,1 (HR 0,69, CI 0,49-0,96) ✓ Plazebo: 21,6% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Geringe und im Vergleich zu anderen DMD-Studien niedrigere Schubrate in der Plazebo-Gruppe
ORACLE-MS ^{a, 2}	Phase III 96 Wochen (+++)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Cladribin 3,5 mg/kg KG: 206 ✓ Cladribin 5,25 mg/kg KG: 204 ✓ Plazebo: 206 	KIS <ul style="list-style-type: none"> ✓ 18-55 Jahre ✓ EDSS ≤ 5,5 	<u>CDMS:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Cladribin 3,5 mg/mg KG: 14,0% ✓ Cladribin 5,25 mg/kg KG: 15,9% ✓ Plazebo: 38,0% HR (Cladribin 5,25 mg/mg KG) 0,38, CI 0,25-0,58 HR (Cladribin 3,5 mg/kg KG) 0,33, CI 0,21-0,51	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Unterschiede zwischen Originalpublikation und EMA-Bewertung In der Studie wurden aufgrund der vorzeitigen Beendigung nur 122 statt der geplanten 127 CDMS-Konversionen dokumentiert und die Nachbeobachtungszeit verkürzt. Ein negativer Effekt auf die Ergebnisse wurde durch die EMA als unwahrscheinlich erachtet.

*p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001, ns nicht signifikant

Qualität: + randomisiert-kontrolliert; ++ randomisiert-kontrolliert, Rater geblindet; +++ randomisiert-kontrolliert, double-dummy, volle Verblindung, KH, Kohortenstudie

Abkürzungen: CDMS klinisch definitive MS, CI 95%-Konfidenzintervall, HR Hazard Ratio, KG Körpergewicht

^a Die Studie wurde nach Ankündigung im Oktober 2011 nur bis April 2012, einschließlich einer 24-wöchigen Nachbeobachtung nach Erhalt der letzten Studienmedikation, durchgeführt, da die Entwicklung von Cladribin in oraler Formulierung durch den Sponsor unterbrochen wurde.

Referenzen

1. Giovannoni G et al. A Placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl JMed*, 2010. 362(5):416-26.
2. Leist T P et al. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurol*, 2014. 13(3):257-67.

Tabelle B7: Natalizumab

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppe (Patientenzahl)	Patientencharakteristika	Endpunkte	Anmerkungen
Miller 2003 ¹	Phase II 6 Monate (+++)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Natalizumab 3 mg/kg KG KG i.v.: 68 ✓ Natalizumab 6 mg/kg KGi.v.: 74 ✓ Plazebo: 71 alle 4 Wochen 	RRMS, SPMS mit Schubaktivität <ul style="list-style-type: none"> ✓ 18-65 Jahre ✓ ≥ 2 Schübe in 2 Jahren oder ≥ 3 T2-Läsionen im cMRT ✓ EDSS 2-6,5 	<u>Schübe:</u> (sekundärer Endpunkt) <ul style="list-style-type: none"> ✓ Natalizumab: 13 bzw. 14 Patienten mit Schüben (19%);* ✓ Plazebo: 27 Patienten mit Schüben (38%) <u>Progression:</u> (tertiärer Endpunkt) <ul style="list-style-type: none"> ▪ in keinem Studienarm signifikante Veränderungen des EDSS 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Primärer Endpunkt war mittlere Zahl KM-aufnehmender Läsionen: 9,6 in der Plazebo-Gruppe versus 0,7 in der 3-mg/kg-Natalizumab-Gruppe und 1,1 in der 6-mg/kg-Natalizumab-Gruppe (***)jeweils versus Plazebo)
GLANCE ²	Phase II 24 Wochen (+++)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Natalizumab 300 mg i.v.: 55 ✓ Plazebo: 55 alle 4 Wochen <i>add-on</i> zu Glatirameracetat 20 mg s.c. täglich	RMS <ul style="list-style-type: none"> ✓ 18-55 Jahre ✓ Vortherapie mit Glatirameracetat für ≥12 Mo, dabei ≥ 1 Schub ✓ EDSS ≤ 5 	<u>Jährliche Schubrate:</u> (explorativ) <ul style="list-style-type: none"> ✓ Natalizumab + Glatirameracetat: 0,4; ns ✓ Glatirameracetat: 0,67 <u>Progression:</u> (explorativ) <ul style="list-style-type: none"> ✓ Stabiler EDSS über 24 Wochen ohne Unterschied zwischen beiden Gruppen 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Primärer Endpunkt war mittlere Rate neuer aktiver Läsionen (Gd+, neue/vergrößernde T2-Läsionen im cMRT: 0,03 in der Natalizumab+ Glatirameracetat-Gruppe versus 0,11 in der Glatirameracetat-Gruppe.*
AFFIRM ³	Phase III 2 Jahre (+++)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Natalizumab 300 mg i.v.: 627 ✓ Plazebo: 315 alle 4 Wochen 	RRMS <ul style="list-style-type: none"> ✓ 18-50 Jahre ✓ ≥ 1 Schub in 12 Mo ✓ EDSS ≤ 5 	<u>Jährliche Schubrate:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Natalizumab: 0,26 ✓ Plazebo: 0,81 AR 0,55, RR 68%;*** nach 1 Jahr Anhaltender Unterschied auch nach 2 Jahren <u>Progression:</u> (bestätigt nach 12 Wochen) <ul style="list-style-type: none"> ✓ Natalizumab: 17% ✓ Plazebo: 29% HR 0,58 nach 2 Jahren (***)	

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppe (Patientenzahl)	Patientencharakteristika	Endpunkte	Anmerkungen
SENTINEL ⁴	Phase III 2 Jahre (+++)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Natalizumab 300 mg i.v. alle 4 Wochen plus IFNβ 1a i.m. einmal wöchentlich: 589 ✓ Plazebo plus IFNβ 1a i.m.: 582 	RRMS <ul style="list-style-type: none"> ✓ 18-55 Jahre ✓ Vortherapie mit IFNβ 1a i.m. für ≥ 12 Mo, ≥ 1 Schub in 12 Mo ✓ EDSS ≤ 5 	<u>Jährliche Schubrate:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Natalizumab plus IFNβ: 0,38 ✓ IFNβ: 0,82 nach 1 Jahr (AR 0,44, RR 54%;***) anhaltender Unterschied auch nach 2 Jahren (0,34 versus 0,75) <u>Progression:</u> (bestätigt nach 12 Wochen) <ul style="list-style-type: none"> ✓ Natalizumab plus IFNβ: 23% ✓ IFNβ: 29% HR 0,76 nach 2 Jahren (*)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 Monat vor Studienende gestoppt wg. 2 PML-Fällen ▪ nach 24 Wochen bestätigte Behinderungsprogression: n.s. Natalizumab plus IFNβ 15% IFNβ 18%
ASCEND ⁵	Phase III 2 Jahre (+++)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Natalizumab 300 mg i.v. alle 4 Wochen: 439 ✓ Plazebo: 449 	SPMS seit mind. 2 Jahren <ul style="list-style-type: none"> ✓ 18-58 Jahre ✓ keine Vortherapie mit Natalizumab ✓ schubunabhängige Progression im Jahr zuvor, kein Schub < 3 Mo vor Einschluss ✓ EDSS 3,0-6,5 	<u>Progression:</u> Primärer Endpunkt (component disability progression aus EDSS, T25FW und 9HPT) nicht erreicht	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reduzierte Progression für Natalizumab-Behandlung im 9HPT (OR 0,56, 95%-CI 0,40-0,80), RR 44%; AR 8% (15% Natalizumab versus 23% Plazebo)

*p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001, ns nicht signifikant

Qualität: + randomisiert-kontrolliert; ++ randomisiert-kontrolliert, Rater geblindet; +++ randomisiert-kontrolliert, double-dummy, volle Verblindung, KH, Kohortenstudie

Abkürzungen: AR absolute Risikoreduktion, CI Konfidenzintervall, HR Hazard Ratio, IFNβ Beta-Interferon, KG Körpergewicht, Mo Monate, OR Odds Ratio, PML progressive multifokale Leukenzephalopathie, RR relative Risikoreduktion, T25-FW Timed 25-Foot Walk, 9HPT Nine-Hole Peg Test

Referenzen

1. Miller et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2003. 348:15-23.
2. Goodman et al. GLANCE Results of a phase 2, randomized, double-blind, Plazebo-controlled study. *Neurology*, 2009. 72:806-12.
3. Polman et al. A randomized, Plazebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2006. 354:899-910.
4. Rudick et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2006. 354:911-23.
5. Kapoor et al. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, Plazebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol*, 2018. 17:405-15.

Tabelle B8: Ocrelizumab und andere anti-CD20 Antikörper

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppe (Patientenzahl)	Patienten- charakteristika	Endpunkte	Anmerkungen
HERMES ¹	Phase II 48 Wochen (++)	✓ Rituximab: 69 ✓ Plazebo: 35	RRMS ✓ mind. 1 Schub im Jahr davor, nicht und vorbehandelte Patienten ✓ 18-55 Jahre ✓ EDSS ≤ 5	<u>Patienten mit Schub:</u> (sekundärer Endpunkt) 24 Wochen: ✓ Rituximab: 14,5%;* ✓ Plazebo: 34,3% 48 Wochen: ✓ Rituximab: 20,3%;* ✓ Plazebo: 40,0%	▪ Kurze Studiendauer
OLYMPUS ²	Phase II 96/122 Wochen (++)	✓ Rituximab: 292 ✓ Plazebo: 147	PPMS ✓ 18-65 Jahre ✓ EDSS 2,0-6,5	<u>Progression:</u> (bestätigt nach 12 Wochen) ✓ Rituximab: 30,2%; ns ✓ Plazebo: 38,5%	▪ Subgruppenanalysen zeigen positiven Effekt für junge Patienten (jünger als 51 Jahre) und solche mit Gd+-Läsionen.
NCT00676715 ³	Phase II 48 Wochen (++)	✓ Ocrelizumab 600 mg: 55 ✓ Ocrelizumab 2.000 mg: 55 ✓ IFNβ 1a 30 µg i.m.: 54 ✓ Plazebo: 54	RRMS ✓ ≥ 2 Schübe in 3 Jahren, nicht/ vorbehandelte Patienten ✓ 18-55 Jahre ✓ EDSS 1-6	<u>Jährliche Schubrate:</u> (sekundärer Endpunkt) ✓ Ocrelizumab 600 mg: 0,13 ✓ Ocrelizumab 2.000 mg: 0,17 ✓ IFNβ 1a: 0,36 ✓ Plazebo: 0,64 Ocrelizumab 600 mg vs. Plazebo: AR 0,51, RR 80%; ***	▪ Kurze Studiendauer
Schwedisches MS Register ⁴	Registerstudie bis zu 88 Monate (KH)	Rituximab ✓ RRMS: 557 ✓ SPMS: 198 ✓ PPMS: 67		<u>Jährliche Schubrate:</u> ✓ RRMS: 0,044 ✓ SPMS: 0,038 ✓ PPMS: 0,015	▪ Registerstudie

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppe (Patientenzahl)	Patienten- charakteristika	Endpunkte	Anmerkungen
OPERA I ⁵	Phase III 96 Wochen (+++)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ocrelizumab 600 mg alle 24 Wo: 410 ✓ IFNβ 1a 44 µg s.c.: 411 	RRMS <ul style="list-style-type: none"> ✓ 18-55 Jahre ✓ Krankheit ≤ 10 Jahre bei EDSS ≤ 2,0 ✓ EDSS 0-5,5 ✓ ≥ 2 Schübe in den letzten 2 Jahren oder 1 Schub im letzten Jahr 	<u>Jährliche Schubrate:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Ocrelizumab: 0,16 ✓ IFNβ: 0,29 AR 0,13, RR 45%;*** <u>Progression:</u> bestätigt nach 12 Wochen: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Ocrelizumab: 7,6%;** ✓ IFNβ: 12,2% bestätigt nach 24 Wochen: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Ocrelizumab: 5,9%;** ✓ IFNβ: 9,5% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ca. 30% der Patienten waren mit einer DMT vorbehandelt und 70% therapienaiv. Abbruchrate etwas höher in IFNβ-Gruppe (10,7% versus 17,3%).
OPERA II ⁵	Phase III 96 Wochen (+++)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ocrelizumab 600 mg alle 24 Wo: 417 ✓ IFNβ 1a 44µg s.c.: 418 	RRMS <ul style="list-style-type: none"> ✓ 18-55 Jahre ✓ Krankheit ≤ 10 Jahre bei EDSS ≤ 2,0 ✓ EDSS 0-5,5 ✓ ≥ 2 Schübe in den letzten 2 Jahren oder 1 Schub im letzten Jahr 	<u>Jährliche Schubrate:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Ocrelizumab: 0,16 ✓ IFNβ: 0,29 AR 0,13, RR 45%;*** <u>Progression:</u> bestätigt nach 12 Wochen: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Ocrelizumab: 10,6%;** ✓ IFNβ: 15,1% bestätigt nach 24 Wochen: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Ocrelizumab: 7,9%;** ✓ IFNβ: 11,5% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ca. 30% der Patienten waren mit einer DMT vorbehandelt und 70% therapienaiv; Abbruchrate etwas höher in IFN-Gruppe (13,7% versus 23,4%).

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppe (Patientenzahl)	Patienten- charakteristika	Endpunkte	Anmerkungen
ORATORIO ⁶	Phase III 120 Wochen (++)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ocrelizumab 600 mg alle 24 Wo: 188 ✓ Plazebo: 244 	PPMS <ul style="list-style-type: none"> ✓ 18-55 Jahre ✓ EDSS 3,0-6,5 ✓ Krankheit ≤ 10 Jahre bei EDSS ≤ 5,0 oder ≤ 15 Jahre bei EDSS > 5,0 	<u>Progression:</u> (bestätigt nach 12 Wochen) <ul style="list-style-type: none"> ✓ Ocrelizumab: 32,9%* ✓ Plazebo: 39,3% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 82% in der Ocrelizumab-Gruppe und 71% in der Plazebo-Gruppe verblieben 120 Wochen in der Studie; 79% in der Ocrelizumab-Gruppe und 66% in der Plazebo-Gruppe waren noch verblindet zum Zeitpunkt des Studien-„Cut-off“; Auswertung für < und > 45 Jahre sowie für Patienten mit vs. ohne Gd+-Läsionen nicht ausreichend gewertet.
Schwedisches MS-Register ⁷	Registerstudie (KH)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Rituximab: 120 ✓ injizierbare DMT: 215 ✓ Dimethylfumarat: 86 ✓ Fingolimod: 17 ✓ Natalizumab: 50 	RRMS <ul style="list-style-type: none"> ✓ therapienaiv 	<u>Jährliche Schubrate:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Rituximab: 0,03 ✓ injizierbare DMT: 0,21 ✓ Dimethylfumarat: 0,12 ✓ Fingolimod: 0,16 ✓ Natalizumab: 0,14 	
Ofatumumab					
NCT00640328 ⁸	Phase II 48 Wochen (++)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ofatumumab 100 mg i.v.: 12 ✓ Ofatumumab 300 mg i.v.: 15 ✓ Ofatumumab 700 mg i.v.: 11 ✓ Plazebo: 38, cross-over 	RRMS <ul style="list-style-type: none"> ✓ 18-55 Jahre ✓ EDSS (0-5) 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kurze Studiendauer, geringe Patientenzahl, Cross-over-Design

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppe (Patientenzahl)	Patienten- charakteristika	Endpunkte	Anmerkungen
MIRROR ⁹	Phase II 24 Wochen Behandlung, bis 48 Wochen Beobachtung (++)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ofatumumab 3 mg s.c.: 34 ✓ Ofatumumab 30 mg s.c.: 32 ✓ Ofatumumab 60 mg s.c.: 34 ✓ alle 12 Wochen ✓ Ofatumumab 60 mg s.c. alle 4 Wochen: 64 ✓ Plazebo (ab Woche 12 cross-over, 3 mg): 67 	RRMS <ul style="list-style-type: none"> ✓ ≥ 1 Schub im Jahr vor Einschluss ✓ oder 2 Schübe in letzten 2 Jahren ✓ oder 1 Schub in letzten 2 Jahren und eine 1 KM-aufnehmende Läsion im letzten Jahr ✓ nicht und vorbehandelte Patienten ✓ 18-55 Jahre ✓ EDSS ≤ 5 	Zahl neuer Gd+-Läsionen an Wo 12: (primärer Endpunkt) <ul style="list-style-type: none"> ✓ Ofatumumab (über alle Dosierungen): 65% Reduktion vs. Plazebo (***) ✓ ≥ 90%ige Reduktion bei allen Ofatumumab-Dosierungen ≥ 30 mg/12 Wo 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kurze Studienlänge ▪ Ausmaß der CD19-B-Zell-Depletion war dosisabhängig; eine vollständige Depletion war keine Voraussetzung für einen relevanten Therapieeffekt.
ASCLEPIOS I und II ¹⁰	Phase III bis zu 30 Monate (+++)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ofatumumab 20 mg s.c.: 946 ✓ Teriflunomid 14 mg: 936 	RRMS oder SPMS mit Schüben <ul style="list-style-type: none"> ✓ 18-55 Jahre ✓ ein Schub im Jahr zuvor oder 2 Schübe in 2 Jahren zuvor oder eine Gd+-Läsion im MRT im Jahr zuvor 	<u>Jährliche Schubrate:</u> ASCLEPIOS I: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Ofatumumab: 0,11 ✓ Teriflunomid: 0,22 AR 0,11, RR 50%;*** ASCLEPIOS II: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Ofatumumab: 0,10 ✓ Teriflunomid: 0,25 AR 0,15, RR 60%;*** <u>Progression: (bestätigt nach 12/24 Wochen):</u> ASCLEPIOS I: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Ofatumumab: 11,3%/8,2% ✓ Teriflunomid: 15,4%/13%;**/** ASCLEPIOS II: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Ofatumumab: 10,5%/8% ✓ Teriflunomid: 14,6%/10,9%;**/** 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ In beiden Studien > 90% mit RRMS, ca. 40% hatten zuvor keine Therapie.

*p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001, ns nicht signifikant

Qualität: + randomisiert-kontrolliert; ++ randomisiert-kontrolliert, Rater geblindet; +++ randomisiert-kontrolliert, double-dummy, volle Verblindung, KH, Kohortenstudie

Abkürzungen: AR absolute Risikoreduktion, CI Konfidenzintervall, DMT Disease Modifying Treatment, RR relative Risikoreduktion, vs. versus, Wo Wochen

Referenzen

1. Hauser S L et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2008. 358(7):676-88.
2. Hawker K et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind Plazebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*, 2009. 66(4):460-71.
3. Kappos L et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, Plazebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*, 2011. 378(9805):1779-87.
4. Salzer J et al. Rituximab in multiple sclerosis: A retrospective observational study on safety and efficacy. *Neurology*, 2016. 87(20):2074-81.
5. Hauser S L et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2017. 376(3):221-34.
6. Montalban X et al. Ocrelizumab versus Plazebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2017. 376(3):209-20.
7. Granqvist M et al. Comparative effectiveness of rituximab and other initial treatment choices for multiple sclerosis. *JAMA Neurol*, 2018. 75(3):320-27.
8. Sørensen P S et al. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study. *Neurology* 2014. 82(7):573-81.
9. Bar-Or A et al. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the MIRROR study. *Neurology*, 2018. 90(20):e1805-e1814.
10. Hauser S L al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2020. 383(6):546-57.

Tabelle B9: Alemtuzumab

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppe (Patientenzahl)	Patientencharakteristika	Endpunkte	Anmerkungen
CAMMS 223 ¹	Phase II 36 Monate (++)	✓ Alemtuzumab: 222 ✓ IFNβ 1a s.c.: 111	RRMS, ohne Vortherapie ✓ 18-60 Jahre ✓ EDSS ≤ 3,5	<u>Jährliche Schubrate:</u> ✓ Alemtuzumab: 0,10 ✓ IFNβ: 0,36 *** AR 0,26, RR 72%;*** <u>Progression:</u> (bestätigt nach 6 Monaten) ✓ Alemtuzumab: 9,0% ✓ IFNβ: 26,2% AR 17%, RR 66%;***	<ul style="list-style-type: none"> 110 Patienten wurden anfangs mit einer 24-mg-Dosis behandelt und dann auf 12 mg umgestellt. Sehr hohe Abbruchrate in der Kontrollgruppe (41% vs. 17%)
Care-MS I ²	Phase III 24 Monate (++)	✓ Alemtuzumab: 376 ✓ IFNβ 1a s.c.: 187	RRMS, ohne Vortherapie ✓ 18-55 Jahre ✓ EDSS ≤ 4	<u>Jährliche Schubrate:</u> ✓ Alemtuzumab: 0,26 ✓ IFNβ: 0,52 AR 0,26, RR 50%;*** <u>Progression:</u> (bestätigt nach 6 Monaten) ✓ Alemtuzumab: 8,0% ✓ IFNβ: 11,1% AR 3%, RR 28%; ns	<ul style="list-style-type: none"> Erhöhte Abbruchrate in der Kontrollgruppe (16% versus 6%)
Care-MS II ³	Phase III 24 Monate (++)	✓ Alemtuzumab: 426+170 ✓ IFNβ 1a s.c.: 202	RRMS, vortherapiert ✓ 18-55 Jahre ✓ EDSS ≤ 6,5	<u>Jährliche Schubrate:</u> ✓ Alemtuzumab: 0,18 ✓ IFNβ: 0,29 AR 0,21, RR 46%;*** <u>Progression:</u> (bestätigt nach 6 Monaten) ✓ Alemtuzumab: 12,7% ✓ IFNβ: 21,1% AR 8%, RR 40%;**	<ul style="list-style-type: none"> 170 Patienten wurden mit einer 24-mg-Dosis behandelt und gingen nicht in die Analyse ein. Sehr hohe Abbruchrate in der Kontrollgruppe, verursacht durch die fehlende Verblindung der Patienten und die Randomisierung von IFNβ-Therapieversagern in die IFNβ-Kontrollgruppe (32% vs. 9%)

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppe (Patientenzahl)	Patientencharakteristika	Endpunkte	Anmerkungen
Kalincik ⁴	Kohortenstudie 24–60 Monate ⁵ (KH)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Alemtuzumab: 189 ✓ IFNβ: 2155 ✓ Fingolimod: 823 ✓ Natalizumab: 1160 	RRMS, nicht und vorbehandelte Patienten <ul style="list-style-type: none"> ✓ < 65 Jahre ✓ EDSS 1,5-4,5 	<u>Jährliche Schubrate:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Alemtuzumab vs. IFNβ: 0,19/0,53;*** ✓ Alemtuzumab vs. Fingolimod: 0,15/0,34;*** ✓ Alemtuzumab vs. Natalizumab: 0,2/0,19; ns <u>Progression:</u> (bestätigt nach 6 Monaten) <ul style="list-style-type: none"> ✓ Alemtuzumab vs. IFNβ: 7%/12%; ns ✓ Alemtuzumab vs. Fingolimod: 10%/8%; ns ✓ Alemtuzumab vs. Natalizumab: 8%/10%; ns 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kohortenstudie ▪ Schubraten und Progression wurden nach 24 Monaten verglichen.

*p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001, ns nicht signifikant

Qualität: + randomisiert-kontrolliert; ++ randomisiert-kontrolliert, Rater geblindet; +++ randomisiert-kontrolliert, double-dummy, volle Verblindung, KH, Kohortenstudie

Abkürzungen: AR absolute Risikoreduktion, RR relative Risikoreduktion, vs. versus

Referenzen

1. CAMMS223 Trial Investigators. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. N Engl J Med, 2008. 359(17):1786-801.
2. Cohen J A et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A Randomised Controlled Phase 3 Trial. Lancet Neurol, 2012. 380(9856):1819-28.
3. Coles A J et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet Neurol, 2012. 380(9856):1829-39.
4. Kalincik T et al. Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study. Lancet Neurol, 2017. 16(4):271-81.

C Besondere Situationen

C.1 MS und Schwangerschaft

C.1.1 MS und Schwangerschaft allgemein

Bislang ergeben sich keine Hinweise aus der Literatur, dass sich eine Schwangerschaft (SWS) negativ auf die MS auswirkt (D'Hooghe et al. 2010). Umgekehrt wirkt sich auch die MS nicht negativ auf eine SWS aus hinsichtlich Spontanaborten, Schwangerschaftsverlauf und Geburt (Dahl et al. 2008; MacDonald et al. 2019; Zuluaga et al. 2019). In einer Untersuchung an 3.875 Schwangeren mit MS zeigten sich allerdings ein höheres Risiko für Infektionen im Vergleich zu Frauen ohne MS sowie ein geringeres Risiko für Frühgeburten (MacDonald et al. 2019).

In der SWS nimmt bei unbehandelten Frauen die Schubrate bis zum letzten Trimenon kontinuierlich ab und steigt dann in den ersten drei Monaten nach der Entbindung wieder signifikant an, dies ist u. a. abhängig von der Krankheitsaktivität und Behandlung vor der SWS (Vukusic et al. 2004; Hellwig et al. 2012; Langer-Gould et al. 2020). Bis zu 30 % der Frauen erleiden in den ersten drei Monaten nach der Geburt einen Schub, im weiteren Verlauf geht die Schubrate nach der Geburt auf das präpartale (unbehandelte) Niveau zurück (Confavreux et al. 1998; Hellwig et al. 2008b; Langer-Gould et al. 2020).

Empfehlung C1 (starker Konsens): Frauen mit MS und Kinderwunsch sollen über den Verlauf der MS während und nach einer SWS beraten werden. Eine Schwangerschaft sollte möglichst in einer stabilen Phase der Erkrankung geplant werden.

C.1.2 MS und Schubtherapie

Die Gabe von hochdosierten Glukokortikosteroiden (GKS) bei Auftreten eines Erkrankungsschubs mit schwerer Symptomatik in der SWS ist nach dem ersten Trimenon möglich. Bei Gabe von Steroiden im ersten Trimenon steigt das Risiko einer Kiefer-Lippen-Gaumenspaltbildung; dies ist möglicherweise abhängig von der Wahl der Steroide (fluoriert versus nicht fluoriert) (de Steenwinkel et al. 2017; Park-Wyllie et al. 2000). GKS der Wahl sind bei Schwangeren Methylprednisolon oder Prednisolon.

In einer kleineren Fallserie von 20 MS-Patientinnen wurde bei ca. 80 % von einem positiven Ansprechen auf eine Immunadsorption berichtet, wobei die Mehrzahl

aufgrund eines schweren, nicht auf Steroide ansprechenden Erkrankungsschubs und im zweiten Trimenon behandelt worden war (Hoffmann et al. 2018).

Empfehlung C2 (Konsens): Bei Auftreten eines Erkrankungsschubs nach dem ersten Trimenon kann eine Therapie mit hochdosierten Glukokortikosteroiden erfolgen.

Empfehlung C3 (starker Konsens): In Ausnahmefällen (z. B. sehr schwerer Schub) kann nach expliziter Aufklärung über das spezifische Risiko auch im ersten Trimenon eine Therapie mit hochdosierten Glukokortikosteroiden erwogen werden.

Empfehlung C4 (starker Konsens): Bei schwerem therapierefraktärem Schub oder Kontraindikation für Steroide kann eine Immunadsorption in der SWS erwogen werden.

C.1.3 MS-Therapien und Schwangerschaft

Ob die Anwendung eines Medikaments in der SWS sicher ist, kann nach einer Empfehlung der EMA erst ausreichend beurteilt werden, wenn prospektive Daten von mind. 1.000 SWS mit Exposition im ersten Trimenon vorliegen (EMA 2008). Dies trifft auf die meisten MS-Medikamente nicht zu. Da in der Regel die Medikamente bei Eintritt der SWS abgesetzt werden, liegen zudem nur sehr wenige Daten zur Exposition mit Medikamenten während der gesamten SWS vor. In Deutschland können Medikamentenexpositionen in der SWS über das deutsche SWS-Register erfasst werden (Multiple Sklerose und Kinderwunsch Register (DMSKW))²⁹.

Empfehlung C5 (Konsens): Die Familienplanung soll bei der Wahl einer Immuntherapie bei MS- Patienten berücksichtigt werden und es soll über Therapiemöglichkeiten während und nach einer SWS beraten werden. Vor Beginn einer Immuntherapie sollen bei Frauen eine mögliche bestehende SWS und die Durchführung eines SWS-Tests unter Berücksichtigung der angestrebten Therapie erörtert werden.

²⁹ www.ms-und-kinderwunsch.de

Empfehlung C6 (Konsens): Abhängig von der bisherigen bzw. aktuellen Immuntherapie sollten präkonzeptionell eine interdisziplinäre Beratung und Absprache zwischen dem behandelnden Neurologen und dem Gynäkologen erfolgen.

Im Folgenden werden die einzelnen MS-Immuntherapien und ihre Besonderheiten in Bezug auf die SWS dargestellt. Bei bestimmten Therapien ist ein SWS-Test vor jeder Anwendung zwingend erforderlich.

C.1.3.1 Beta-Interferone und Glatiramerotide

Beta-Interferone und Glatiramerotide zeigen im Menschen weder teratogenes noch abortives Potenzial (Herbstritt et al. 2016; Sandberg-Wollheim et al. 2018; Thiel et al. 2016). Aktuelle sowie internationale Daten und Daten aus dem deutschen SWS-Register zeigen, dass die Gabe von Beta-Interferonen ($n > 2.000$) oder Glatiramerotiden ($n > 2.000$) in der frühen SWS keinen negativen Einfluss auf Abortrate, Geburtsgewicht, Frühgeburt oder andere SWS-Komplikationen hat (Coyle et al. 2014; Thiel et al. 2016; Hakkarainen et al. 2020; Hellwig et al. 2020). Beta-Interferone haben dementsprechend 2019 eine Zulassungserweiterung für die SWS erhalten. Es gibt deutlich weniger Daten zur Behandlung mit Interferonen und Glatiramerotiden über das erste Trimenon hinaus bzw. während der gesamten SWS (Hellwig & Gold 2011; Fragoso et al. 2013).

Empfehlung C7 (starker Konsens): Die Therapie mit Beta-Interferonen und Glatiramerotiden sollte bis zur Bestätigung der SWS beibehalten werden. Beta-Interferone und Glatiramerotide können nach Risiko-Nutzen-Abwägung bei Frauen mit hoher Krankheitsaktivität während der SWS fortgeführt werden.

C.1.3.2 Dimethylfumarat

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität von Dimethylfumarat (DMF) gezeigt; Hinweise auf eine verminderte Fertilität ergaben sich beim Menschen bislang nicht. Dimethylfumarat war im Tiermodell plazentagängig. In klinischen Studien und Beobachtungen nach Zulassung ergaben sich bisher keine Hinweise auf erhöhte Abortraten oder ein erhöhtes Risiko von Missbildungen in der SWS nach Exposition mit Dimethylfumarat (Gold et al. 2015; Everage et al. 2018; Hellwig et al. 2019), wobei die Zahl der prospektiv dokumentierten SWS mit bekanntem Ausgang

noch begrenzt ist (< 500). Es liegen kaum Daten zur Behandlung mit Dimethylfumarat über das erste Trimenon hinaus bzw. während der gesamten SWS vor.

Empfehlung C8 (starker Konsens): Eine Therapie mit DMF kann bis zum Eintritt der SWS erwogen werden. Die Therapie mit DMF soll nicht in der Schwangerschaft fortgeführt werden.

C.1.3.3 Teriflunomid

Teriflunomid zeigt bei Tieren in Dosierungen im humantherapeutischen Bereich teratogenes und mutagenes Potenzial und ist daher in der SWS streng kontraindiziert. Vor Beginn einer Therapie mit Teriflunomid ist ein negativer SWS-Test vorgeschrieben und vor geplanter SWS muss der Teriflunomid-Plasmaspiegel bestätigt unter 0,02 mg/l liegen.

Empfehlung C9 (Konsens): Frauen, die kurz- bis mittelfristig einen Kinderwunsch haben, sollten keine Therapie mit Teriflunomid beginnen.

Nach Exposition mit Teriflunomid ergaben sich bislang in klinischen Studienprogrammen, in einer französischen Kohorte und in einem dänischen Register keine Hinweise auf eine erhöhte Rate an Missbildungen. Es wurden aber vermehrt Spontanaborte beobachtet sowie aufgrund der potenziellen Teratogenität häufig Schwangerschaftsabbrüche durchgeführt (Kieseier & Benamor 2014; Andersen et al. 2018; Vukusic et al. 2019; Barataud-Reilhac et al. 2020). In der Mehrzahl der berichteten SWS erfolgte nach Feststellung der SWS eine beschleunigte Elimination von Teriflunomid und Teriflunomid wurde nicht über das erste Trimenon hinaus eingenommen.

Das Risiko einer über den Mann vermittelten embryofetalen Toxizität aufgrund einer Behandlung mit Teriflunomid gilt als gering. Dennoch wird von der FDA für Männer, die eine Vaterschaft planen, ein Auswaschen von Teriflunomid empfohlen mit dem Ziel einer Plasmakonzentration unter 0,02 mg/l.

Empfehlung C10 (starker Konsens): Männer unter Teriflunomid sollen auf die Möglichkeit einer embryofetalen Toxizität und auf die Möglichkeit der beschleunigten Elimination hingewiesen werden.

Empfehlung C11 (starker Konsens): Aufgrund der langen Halbwertszeit sollten Frauen unter Teriflunomid, die einen aktiven Kinderwunsch entwickeln, eine beschleunigte Elimination durchführen, bevor eine Schwangerschaft eintreten kann.

Empfehlung C12 (Konsens): Bei versehentlicher Einnahme von Teriflunomid in der Schwangerschaft sollen eine pränataldiagnostische Beratung und Untersuchung erfolgen.

C.1.3.4 Fingolimod und andere S1P-Rezeptor-Modulatoren

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität von Fingolimod gezeigt, darunter Fehlgeburten und Organdefekte. Auch für Siponimod und Ozanimod zeigten tierexperimentelle Studien eine Reproduktionstoxizität. Bei 66 SWS unter einer Therapie mit Fingolimod (Exposition im ersten Trimenon) wurden fünf Fälle mit Missbildungen berichtet (Karlsson et al. 2014). In einer weiteren multizentrischen Studie ergab sich eine Rate von 4,8 % (n = 2/42) für größere Fehlbildungen nach Exposition mit Fingolimod bis zum ersten Trimester bei 63 Frauen im Vergleich zu 2,3 % unter Interferon-Behandlung (Pauliat et al. 2020). Weitere Daten zum Ausgang einer SWS, die im Nebenwirkungsregister der Firma Novartis gesammelt wurden, ergaben zwar zunächst keine eindeutigen Hinweise auf erhöhte Raten von Missbildungen im Vergleich zu Daten zur Normalbevölkerung, aber es gab mehr Fälle von kardiovaskulären Anomalien (Geissbühler et al. 2018). Post-Marketing-Daten scheinen aber zu bestätigen, dass bei Anwendung von Fingolimod in der Schwangerschaft ein zweifach erhöhtes Risiko für angeborene Fehlbildungen im Vergleich zur beobachteten Rate in der Allgemeinbevölkerung (2–3 % laut EUROCAT³⁰) besteht (Rote-Hand-Brief 2019).

Fingolimod und andere S1P-Rezeptor-Modulatoren sind daher kontraindiziert in der SWS, und es muss vor Therapiebeginn ein negativer SWS-Test vorliegen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen über das Risiko, das aus einer Behandlung mit S1P-Rezeptor-Modulatoren für den Fötus entsteht, explizit aufgeklärt werden und während der Behandlung und mind. bis zwei Monate nach Beendigung dieser Therapie wirksam verhüten. Ozanimod muss drei Monate, Siponimod zehn Tage vor geplanter Schwangerschaft abgesetzt werden.

³⁰ www.eurocat-network.eu

Empfehlung C13 (starker Konsens): Bei versehentlicher Einnahme von Fingolimod oder anderen S1P-Modulatoren in der Schwangerschaft sollen eine pränataldiagnostische Beratung und Untersuchung erfolgen.

Es sind Fälle einer deutlichen Rückkehr der Krankheitsaktivität nach Beenden von Fingolimod aufgrund der Planung einer SWS berichtet worden, teilweise traten dabei in der SWS schwere Schübe auf (Meinl et al. 2017; Alroughani et al. 2018; Sepúlveda et al. 2020). Hierbei handelt es sich mutmaßlich um einen Klasseneffekt, der auch für andere S1P-Modulatoren anzunehmen ist.

Empfehlung C14 (starker Konsens): Auf das Risiko der Rückkehr von Krankheitsaktivität nach Beenden von Fingolimod oder anderen S1P-Modulatoren auch nach Eintritt einer SWS soll hingewiesen werden.

C.1.3.5 Cladribin

Tierexperimentelle Studien haben für Cladribin Reproduktionstoxizität mit Embryotoxizität und Teratogenität (Lau et al. 2002) sowie testikuläre Auswirkungen in Form eines verminderten Gewichts der Testikel und einer erhöhten Anzahl nicht beweglicher Spermien gezeigt. Aufgrund des Wirkmechanismus von Cladribin ist von Genotoxizität auszugehen. Cladribin ist daher in der SWS streng kontraindiziert. Vor Behandlungsbeginn mit Cladribin in Jahr 1 und Jahr 2 muss ein negativer SWS-Test vorliegen.

Bisher liegen keine publizierten Daten zu SWS und SWS-Ausgang bei MS-Patienten unter Behandlung mit Cladribin vor. Es wurde über 44 SWS im Rahmen von Studien berichtet; bei 18 Lebendgeburten ergaben sich keine Hinweise auf kongenitale Malformationen (Giovannoni et al. 2020).

Empfehlung C15 (starker Konsens): Eine SWS soll während der Behandlung mit Cladribin und mindestens sechs Monate nach der letzten Dosis durch Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode verhindert werden (gilt für Frauen und Männer).

Empfehlung C16 (starker Konsens): Für mindestens vier Wochen nach der letzten Dosis eines jeden Behandlungsjahres mit Cladribin sollen Frauen im

gebärfähigen Alter und zeugungsfähige Männer eine zusätzliche Barrieremethode anwenden. Männer sollen auf die Möglichkeit einer Kryokonservierung ihrer Spermien vor Behandlungsbeginn mit Cladribin hingewiesen werden.

Empfehlung C17 (starker Konsens): Bei versehentlicher Einnahme von Cladribin in der Schwangerschaft sollen eine pränataldiagnostische Beratung und Untersuchung erfolgen.

C.1.3.6 Monoklonale Antikörper: Natalizumab, Alemtuzumab, Ocrelizumab/Rituximab

Monoklonale Antikörper können als IgG-Antikörper im Verlauf der SWS – zunehmend ab der 20. Schwangerschaftswoche – die Plazentarschranke überwinden und so in den fetalen Kreislauf gelangen.

Natalizumab

Natalizumab zeigte präklinisch keine Hinweise auf Mutagenität oder Teratogenität. In einer Studie wurde tierexperimentell eine erhöhte Abortrate festgestellt, und es fanden sich hämatologische Auffälligkeiten bei den Nachkommen. Insgesamt ergeben sich bislang aus den publizierten Daten keine eindeutigen Hinweise auf eine erhöhte Rate an Missbildungen und/oder eine erhöhte Abortrate unter Natalizumab, verglichen mit den Raten in der Allgemeinbevölkerung (Ebrahimi et al. 2014; Friend et al. 2016; Portaccio et al. 2018a). In einer Studie (n = 376) lag die Missbildungsrate mit 5,05 % höher als mit 2,67 % in einer Vergleichsgruppe, es zeigte sich dabei kein spezifisches Malformationsmuster (Friend et al. 2016). In den wenigen Fallserien und Berichten von Patientinnen, die Natalizumab während der gesamten SWS erhalten hatten, sind bei den Neugeborenen vereinzelt hämatologische Auffälligkeiten mit Thrombozytopenien und Anämien beschrieben (Haghikia et al. 2014; De Giglio et al. 2015; Triplett et al. 2020).

Passend zu den Daten, dass es nach Beenden von Natalizumab zum Wiederauftreten von Krankheitsaktivität – z. T. auch überschießend – kommen kann, sind bei Beenden der Natalizumab-Therapie zu Beginn der SWS oder während der SWS schwere Schübe in der SWS bzw. postpartal beobachtet worden (Haghikia et al. 2014; Kümpfel et al. 2017; Portaccio et al. 2018b; Razaz et al. 2020). In einer Fallserie (n = 6) und einer italienischen multizentrischen Kohorte (n = 69 SWS) hatten Patientinnen, die zeitnah

nach der Entbindung ihre Natalizumab-Therapie wieder aufgenommen hatten, weniger postpartale Schübe (Vukusic et al. 2015; Portacchio et al. 2018b).

Empfehlung C18 (Konsens): Vor Beginn einer Therapie mit Natalizumab soll eine SWS ausgeschlossen sein. Frauen unter Natalizumab-Therapie sollen bei Kinderwunsch und/oder bei Eintritt einer SWS über das mögliche Risiko von zum Teil schweren Schüben ca. vier bis sechs Monate nach Beenden der Therapie informiert werden.

Empfehlung C19 (Konsens): Nach strenger Risiko-Nutzen-Abwägung kann Natalizumab in Einzelfällen bei SWS-Wunsch bis zum Eintreten der Schwangerschaft und auch während der SWS fortgeführt werden.

Empfehlung C20 (Konsens): Während der SWS kann eine Verlängerung der Infusionsintervalle von Natalizumab auf sechs Wochen erwogen werden und die Gabe maximal bis zur 34. SWS-Woche fortgeführt werden, um die Gesamtexposition für den Fötus zu reduzieren. Bei Neugeborenen, deren Mütter während der SWS mit Natalizumab behandelt wurden, sollte nach Entbindung eine Kontrolle des Blutbildes, insbesondere der Thrombozyten, erfolgen.

Empfehlung C21 (Konsens): Insbesondere bei Frauen mit Schüben in der SWS nach Beenden von Natalizumab sollte die Therapie mit Natalizumab oder eine äquivalente Immuntherapie nach Entbindung zeitnah wieder aufgenommen werden, um das Risiko postpartaler Schübe zu reduzieren.

Alemtuzumab

Tierexperimentell gibt es für Alemtuzumab keine Hinweise auf Teratogenität, aber es kam in höheren Dosen unter Alemtuzumab zu vermehrten Aborten und reduzierten Lymphozytenzahlen. Vor Gabe von Alemtuzumab muss eine SWS ausgeschlossen sein.

Es liegen nur wenige Daten zur Behandlung mit Alemtuzumab in der SWS vor. Bisherige Daten aus Schwangerschaftsregistern und aus den Studienprogrammen

ergeben keine Hinweise auf Missbildungen oder erhöhte Abortraten für Alemtuzumab (Tuohy et al. 2015; Rog et al. 2017; Celius et al. 2018; Oh et al. 2020).

Empfehlung C22 (Konsens): Eine SWS soll frühestens vier Monate nach einer Behandlung mit Alemtuzumab eintreten, idealerweise nach Beenden des gesamten Behandlungszyklus.

Unter Berücksichtigung der funktionellen Halbwertszeit von Alemtuzumab soll bei akzidenteller Exposition in der Schwangerschaft, insbesondere nach der 20. SWS-Woche, beim Neugeborenen eine Blutbilduntersuchung mit ggf. der Bestimmung von B- bzw. T-Zellen erfolgen.

Empfehlung C23 (Konsens): Bei Frauen, die nach Behandlung mit Alemtuzumab schwanger werden, sollen alle notwendigen Sicherheitsuntersuchungen fortgeführt werden und es soll auf sekundäre Autoimmunerkrankungen (insbesondere autoimmune Schilddrüsenerkrankungen mit Auffälligkeiten der Schilddrüsenwerte) geachtet werden.

Ocrelizumab/Rituximab

Tierexperimentell gibt es für Ocrelizumab keine Hinweise auf Teratogenität. Bei Ocrelizumab/Rituximab wurde tierexperimentell eine B-Zell-Depletion in utero und bei den Nachkommen festgestellt. Es liegen nur wenige Daten (< 500) zur Behandlung mit Ocrelizumab/Rituximab innerhalb von sechs Monaten vor Eintritt einer SWS bzw. während einer SWS vor; die meiste Erfahrung besteht mit Rituximab. Bisherige Daten aus Schwangerschaftsregistern ergeben keine Hinweise auf Missbildungen oder erhöhte Abortraten für Ocrelizumab (Kümpfel et al. 2020; Oreja-Guevara et al. 2019). Bei Rituximab trat die Mehrzahl der dokumentierten SWS mehr als zwölf Monate nach der letzten Behandlung auf; dabei wurden bislang keine erhöhten Raten an Missbildungen beobachtet (Chakravarty et al. 2011; Das et al. 2018; Kümpfel et al. 2020; Smith et al. 2020). Bei zwei Neugeborenen, deren Mütter mit anti-CD20 Antikörpern in der Schwangerschaft behandelt wurden (1 Ocrelizumab, 1 Rituximab), wurde das Auftreten von Schlaganfällen berichtet (Rolfes et al. 2020; Smith et al. 2020), deren Ursache nicht weiter eingeordnet werden konnte.

Die FDA empfiehlt eine sichere Empfängnisverhütung für Ocrelizumab bis sechs Monate nach letzter Gabe, die EMA für Ocrelizumab und Rituximab bis zwölf Monate nach letzter Gabe. In einer retrospektiven Untersuchung ergaben sich bei Pausieren einer Rituximab-Therapie aufgrund einer SWS (n = 27) keine Hinweise auf einen

„rebound“ bzw. Wiederanstieg der Krankheitsaktivität während der Therapiepause (Juto et al. 2020).

Empfehlung C24 (Konsens): Vor Gabe von Ocrelizumab/Rituximab soll eine SWS ausgeschlossen sein. Nach Expertenmeinung sollte eine SWS frühestens vier Monate nach Behandlung mit Ocrelizumab/Rituximab geplant werden.

Bei Exposition des Ungeborenen in der Schwangerschaft, insbesondere nach der 20. SWS-Woche, sollte eine Blutbilduntersuchung mit ggf. Bestimmung der B-Zellen und der Serumimmunglobulinwerte beim Neugeborenen erfolgen.

C.1.3.7 Mitoxantron

Mitoxantron ist kontraindiziert in der SWS. Mitoxantron ist genotoxisch und potenziell teratogen. Vor jeder Gabe von Mitoxantron muss eine SWS ausgeschlossen werden, und es muss eine sichere Empfängnisverhütung (Patientinnen und Patienten) während der Therapie erfolgen.

Nach Behandlung mit Mitoxantron können Zyklusunregelmäßigkeiten und/oder eine vorübergehende oder persistierende Amenorrhoe auftreten, und es kann bei Männern zu einer Verminderung der Spermienanzahl kommen (Cocco et al. 2008). In einer italienischen Kohorte zeigte sich bei 40 MS-Patienten (n = 24 Frauen) kein negativer Effekt auf eine SWS nach einer Behandlung mit Mitoxantron (Frau et al. 2018).

Empfehlung C25 (Konsens): Bei Therapie mit Mitoxantron sollen Männer bis sechs Monate nach der letzten Behandlung keine Kinder zeugen und Frauen frühestens vier Monate nach der letzten Gabe schwanger werden. Bei akzidenteller Anwendung in der Schwangerschaft sollen eine pränataldiagnostische Beratung und Untersuchung erfolgen.

Männer und Frauen mit Kinderwunsch sollen auf die Gefahr einer verringerten Fertilität nach Mitoxantron-Therapie und die Möglichkeit einer Kryokonservierung von Eizellen bzw. Spermien hingewiesen werden.

C.1.4 Besonderheiten *post partum* und Stillen

Ausschließliches Stillen ohne Zufüttern wirkte sich in Untersuchungen positiv auf die postpartale Schubrate aus. Dabei hatten Frauen, die länger als 15 Monate stillten, ein geringeres Risiko, nach einem klinisch isolierten Syndrom (KIS) eine MS zu entwickeln

(Hellwig et al. 2009a; Langer-Gould et al. 2009, 2017 und 2020). In einer Untersuchung aus Spanien konnte dies allerdings nicht bestätigt werden (Zuluaga et al. 2019).

Außer den Beta-Interferonen ist keine der spezifischen MS-Therapien für stillende Mütter zugelassen, und die meisten Medikamente lassen sich in der Muttermilch nachweisen. Der Übergang von Interferonen in die Muttermilch ist sehr gering; bei Glatirameroiden ist dies nicht untersucht. Die im Kind wirksam werdende pharmakologische Dosis von Beta-Interferonen und Glatirameroiden ist als sehr gering einzuschätzen. Erste Erfahrungen mit dem Einsatz von Beta-Interferonen und Glatirameroiden während der Stillperiode ergaben bislang keine Hinweise auf negative Einflüsse auf das Kind (Ciplea et al. 2020b).

Fingolimod war in tierexperimentellen Studien in der Muttermilch nachweisbar. Auch monoklonale Antikörper können in niedriger Dosis in die Muttermilch übergehen, die orale Bioverfügbarkeit ist allerdings gering, und in Einzelfällen konnten bislang keine negativen Effekte auf die Gesundheit und Entwicklung des Kindes bei stillenden Müttern unter Behandlung mit Natalizumab oder Rituximab und Ocrelizumab festgestellt werden (Krysko et al. 2019; Ciplea et al. 2020a; LaHue et al. 2020). In einer Studie bei Patienten mit M. Crohn zeigte die Behandlung mit monoklonalen Antikörpern keinen Einfluss auf die Infektionsrate und die frühkindliche Entwicklung bei den Kleinkindern.

Die Datenlage zur Wirksamkeit von intravenösen Immunglobulinen (Ivlg) in der Schwangerschaft und postpartal ist unverändert unklar. In einigen nicht kontrollierten, meist retrospektiven Studien zur Behandlung mit Ivlg während einer SWS und postpartal konnte ein positiver Effekt auf die postpartale Schubrate gezeigt werden, in anderen nicht (Brandt-Wouters et al. 2016; Horvat Ledinek et al. 2019; Winkelmann et al. 2019). Stillen ist unter Ivlg-Therapie möglich (Haas & Hommes 2007; Hellwig et al. 2009a). Damit kann hinsichtlich der Wirksamkeit keine Empfehlung für oder gegen eine Off-label-Therapie mit Ivlg in der Schwangerschaft gegeben werden (Expertengruppe Off-Label Neurologie/Psychiatrie 2018). Im Hinblick auf die Verträglichkeit ist diese Therapie aber weiterhin eine Option.

Für eine kurz dauernde Hochdosisbehandlung mit Prednisolon/Methylprednisolon ergeben sich keine wesentlichen Risiken für den gestillten Säugling, da er über die Muttermilch nur einen Bruchteil der Dosis erhält, die weniger als 10 % der körpereigenen Kortisolproduktion entspricht.³¹

Empfehlung C26 (starker Konsens): Die Indikation zur Wiederaufnahme einer Immuntherapie nach Entbindung sollte in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität

³¹ www.embryotox.de

vor und während der SWS gestellt werden. Ausschließliches Stillen sollte bei Frauen, die postpartal nicht mit einer Immuntherapie behandelt werden, unterstützt werden.

Empfehlung C27 (Konsens): Der Einsatz von Beta-Interferonen und Glatirameracetat kann nach Risiko-Nutzen-Abwägung während der Stillperiode erwogen werden.

Empfehlung C28 (Konsens): Schübe können mit hochdosierten Steroiden in der Stillzeit behandelt werden, nach GKS kann eine Stillpause von einigen Stunden (1–4 h) erfolgen, um die Konzentration in der Milch zu reduzieren. Das Stillen sollte deshalb nicht beendet werden.

C.1.5 Reproduktionsmedizin und Multiple Sklerose

In Fallsammlungen und einer aktuellen Metaanalyse konnte eine erhöhte Schubrate nach reproduktionsmedizinischen Behandlungen gezeigt werden (Laplaud et al. 2006; Hellwig et al. 2008a und 2009b; Correale et al. 2012; Bove et al. 2020).

Empfehlung C29 (Konsens): Frauen mit MS sollten über das mögliche erhöhte Risiko für Erkrankungsschübe nach reproduktionsmedizinischen Behandlungen aufgeklärt werden.

C.2 MS bei Älteren, Kindern und Jugendlichen

C.2.1 Multiple Sklerose im hohen Erwachsenenalter

Bei 5–10 % der Patienten manifestiert sich die MS im späteren Erwachsenenalter („late-onset“-MS, LOMS; Alter bei Erstmanifestation > 50 Lj.), und epidemiologische Studien deuten darauf hin, dass die Prävalenz der MS im höheren Erwachsenenalter ansteigt (Polliack et al. 2001; Martinelli et al. 2004; Bove et al. 2012; Vaughn et al. 2019). Hinzu kommt, dass MS-Patienten durch die bessere Versorgung insgesamt älter werden und somit eine größer werdende Population darstellen (Vaughn et al. 2019). Die Abgrenzung zu anderen Erkrankungen – insbesondere kardiovaskulären

und zerebrovaskulären – kann schwierig sein, denn das Risiko für das Auftreten von vaskulären Marklagerläsionen im MRT steigt mit dem Alter an (Habes et al. 2018).

Empfehlung C30 (starker Konsens): Bei Diagnose einer MS im höheren Erwachsenenalter soll insbesondere bei Patienten mit vaskulären Risikofaktoren oder ungewöhnlicher Präsentation an Differenzialdiagnosen gedacht und bei der Beurteilung von Läsionen im MRT sollen mögliche vaskuläre Veränderungen berücksichtigt werden.

Patienten mit spätem Beginn einer MS sind häufiger als sonst männlich (Verhältnis Frauen : Männer bei LOMS 2 : 1 statt 3 : 1 in der Gesamtpopulation), haben öfter eine primär progrediente MS und erreichen schneller einen EDSS von 6,0 Punkten (Tremlett & Devonshire 2006; Kis et al. 2008; Shirani et al. 2015; Alroughani et al. 2016; Guillemin et al. 2017).

Nachdem in vielen Zulassungsstudien Patienten mit einem Alter von mehr als 55 Jahren nicht oder aber nur zu einem geringen Anteil eingeschlossen wurden, liegen nur wenige Daten zur Behandlung und zu den Effekten der verschiedenen krankheitsmodifizierenden Therapien bei MS-Patienten mit Alter > 55 Jahre bzw. keine Daten zu Patienten > 65 Jahre vor. In zwei Metaanalysen konnte gezeigt werden, dass Immuntherapien bei jüngeren MS-Patienten (< 40 Jahre) stärker wirksam sind als bei Patienten > 40 Jahre und dass der durchschnittliche MS-Patient ab einem Alter von > 53 Jahren kaum noch von einer Immuntherapie profitiert (Signori et al. 2015; Weidemann et al. 2017). Allerdings ist zu bedenken, dass in den berücksichtigten Studien die Anzahl der Patienten über 50 Jahre gering war. In einer italienischen Beobachtungsstudie ergaben sich Hinweise, dass auch Patienten mit einer LOMS (n = 374) von einer Immuntherapie profitieren können und eine Behandlung das Risiko für eine Zunahme der Behinderung reduzieren kann (Amato et al. 2020).

Hinsichtlich des Beendens einer Immuntherapie bei älteren Patienten gibt es Hinweise, dass es nach dem Absetzen nur selten zum erneuten Auftreten von Schüben kommt (Hua et al. 2018).

Empfehlung C31 (Konsens): Allein der Umstand eines höheren Alters bei Erstmanifestation (> 55 Jahre) soll nicht dazu führen, dass bei einer aktiven MS keine Immuntherapie eingeleitet wird.

Außerdem können bei Patienten mit LOMS auch eher Komorbiditäten (Hypertonie/kardiale Erkrankungen, Übergewicht, Depressionen, Osteoporose, Fettstoffwechselstörung, Diabetes, Infektanfälligkeit) bestehen, die mit einem schlechteren Verlauf assoziiert sein können (Kappus et al. 2016; Weinstock-Guttman et al. 2019; Hua et al. 2020).

Empfehlung C32 (starker Konsens): Auf zusätzliche kardiovaskuläre Risikofaktoren, die ggf. behandelt werden müssen, sollte bei LOMS-Patienten besonders geachtet werden.

Aufgrund der Veränderungen des Immunsystems im Alter („Immunoseneszenz“) sowie veränderter Pharmakokinetik und -dynamik von Medikamenten im Alter können Unverträglichkeiten, Risiken und Nebenwirkungen auftreten, die entsprechend engmaschigerer Kontrolluntersuchungen bzw. Überwachung bedürfen (Grebenciucova et al. 2017).

Empfehlung C33 (starker Konsens): Bei Beginn einer Immuntherapie im höheren Erwachsenenalter (> 55 Jahre) soll aufgrund der Veränderungen im Immunsystem sowie einer veränderten Pharmakokinetik und -dynamik von Medikamenten besonders auf Unverträglichkeiten, Risiken und Nebenwirkungen geachtet werden und eine engmaschigere Überwachung erfolgen.

C.2.2 Multiple Sklerose im Kindes-/Jugendalter

Bei 3–7 % aller MS-Patienten tritt die Erkrankung vor dem 18. Lebensjahr auf und weist wichtige Unterschiede in ihrem Verlauf im Vergleich zu Erwachsenen auf: Polyfokale Manifestation und Enzephalopathien sind häufiger, die Schubrate in den ersten sechs Jahren und die Läsionslast sind höher, die Phase bis zum Erreichen einer relevanten Behinderung ist länger, und eine primär-progressive Verlaufsform ist extrem selten (Renoux et al. 2007; Krupp et al. 2013; Aubert-Broche et al. 2014; Belam et al. 2016; Gorman et al. 2009). Weiterhin muss bei Kindern mit MS differenzialdiagnostisch an ein breiteres Spektrum von entzündlichen und neurometabolischen ZNS-Erkrankungen gedacht werden (Rostasy et al. 2016).

Seit Kurzem gelten die McDonald-Kriterien von 2017 (Thompson et al. 2018) auch für die Diagnose einer MS bei Kindern und Jugendlichen (Fadda et al. 2018). Auch für die Schubtherapie gelten grundsätzlich vergleichbare Empfehlungen wie für Erwachsene (S1-Leitlinie Pädiatrische Multiple Sklerose, 2016):

Empfehlung C34 (starker Konsens): Die Therapie eines akuten Schubs bei Kindern soll wie bei Erwachsenen erfolgen. Methylprednisolon soll dabei gewichtsadaptiert in einer Dosis von 20 mg/kg KG/d (Maximaldosis 1.000 mg/d) gegeben werden.

Daten zur Wirksamkeit, Sicherheit oder Verträglichkeit der verschiedenen Immuntherapien bei Kindern stammen bis auf eine Ausnahme (Fingolimod, siehe unten) aus retrospektiven und Open-label-Studien (Kornek et al. 2003; Chitnis et al. 2012; Tenenbaum et al. 2013). Aufgrund dieser Studien wurden die verschiedenen Beta-Interferone (u. a. ab dem 2. Lebensjahr) und Glatirameracetat (ab dem 12. Lebensjahr) für die Anwendung bei Kindern von der EMA zugelassen (Ghezzi et al. 2016). Natalizumab, Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Teriflunomid und Ocrelizumab sowie Rituximab haben dagegen für die Behandlung von Kindern keine Zulassung. Studien zu Dimethylfumarat (10–17 Jahre, aktiver Komparator Interferon-beta 1a i.m.) und Teriflunomid (TERIKIDS, 10–18 Jahre, plazebokontrolliert) werden aktuell bei Kindern mit MS durchgeführt (Waubant et al. 2019). Für die Anwendung von Natalizumab und Rituximab bei Kindern liegen retrospektive Daten vor, die nahelegen, dass die Behandlung mit diesen Medikamenten die jährliche Schubrate und das Auftreten von neuen T2-Läsionen günstig beeinflusst (Huppke et al. 2017; Krysko et al. 2020).

Die Immuntherapie bei Kindern orientiert sich damit im Prinzip an der Therapie der MS im Erwachsenenalter. Allerdings sollte nur ein Teil der Medikamente bei Kindern zum Einsatz kommen.

Empfehlung C35 (Konsens): Bei Kindern und Jugendlichen mit der Diagnose einer RRMS und leichten oder mittelschweren Verlaufsformen soll zunächst eine Therapie mit einem der Beta-Interferon-Präparate oder einem Glatirameroid begonnen werden.

Die einzige prospektive, randomisierte und verblindete Studie, die die Wirksamkeit eines MS-Immuntherapeutikums bei Kindern bzw. Jugendlichen untersucht hat, ist bis dato die PARADIGMS-Studie. In dieser Studie wurde die Wirksamkeit von Fingolimod im Vergleich zu Interferon-beta 1a i. m. an 190 Kindern untersucht (Chitnis et al. 2018). Auf dem Boden dieser Studiendaten wurde Fingolimod Ende 2018 in der EU für die Behandlung der RRMS bei Kindern ab zehn Jahren mit hochaktiver schubförmiger MS zugelassen, die trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie

einen hochaktiven Krankheitsverlauf haben, oder zur Primärtherapie von Patienten gleichen Alters mit rasch fortschreitender schubförmiger MS mit zwei oder mehr Schüben mit Behinderungsprogression in einem Jahr.

Empfehlung C36 (Konsens): Bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von zehn Jahren mit der Diagnose einer RRMS und Hinweisen auf einen aktiven Krankheitsverlauf (Schub oder wiederholte MRT-Aktivität) unter einer Immuntherapie sollte ein Therapiewechsel auf Fingolimod erfolgen.

Empfehlung C37 (Konsens): Bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von zehn Jahren mit einer rasch fortschreitenden RRMS mit zwei oder mehr Schüben mit Behinderungsprogression in einem Jahr und mit einer oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T₂-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT kann eine Therapie *primär* mit Fingolimod erfolgen.

C.3 Besonderheiten bei der Therapieumstellung

C.3.1 Allgemeines zur Therapieumstellung

Zur Frage der Sicherheit der Umstellung von Immuntherapien gibt es keine kontrollierten Studien, sodass sich die u. g. Empfehlungen auf den bekannten Wirkmechanismus bzw. immunologische Effekte, die Pharmakokinetik, bekannte Risiken und Nebenwirkungen aus Studien bzw. Kasuistiken stützen müssen. Empfehlungen zu Wartezeiten vor dem Wechsel auf eine andere Immuntherapie sind der jeweils gültigen Ausgabe des Qualitätshandbuchs des KKNMS (Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose 2020) zu entnehmen.

Die hier in dieser Leitlinie gegebenen Empfehlungen zu Besonderheiten bei der Therapieumstellung sind konsens- und nicht evidenzbasiert.

Eine Medikamentenumstellung erfolgt aus verschiedenen Gründen. Hierzu zählen: Non-Adhärenz, unzureichende Verträglichkeit/Nebenwirkungen, (geplante) Schwangerschaft, Krankheitsaktivität sowie die Reduktion therapiebezogener Risiken.

Die Medikamentenumstellung ist jeweils eine individuelle Entscheidung, bei der Verträglichkeit, Nebenwirkungen, Krankheitsaktivität sowie Therapierisiken, auch im Hinblick auf Vortherapien bzw. Komorbiditäten, berücksichtigt werden müssen. Neben der Patientenpräferenz müssen hierbei folgende wirkstoffbezogenen

Faktoren berücksichtigt werden: Wirkmechanismus, Halbwertszeit, Dauer und Ausmaß der immunologischen Effekte, die einen Einfluss auf den zu erwartenden Zeitpunkt der Wiederkehr der Krankheitsaktivität – ggf. auch im Sinne eines „rebounds“ (siehe Kapitel A) – haben, sowie Nebenwirkungen bzw. Risiken.

Empfehlung C38 (starker Konsens): Bei Therapieumstellungen sollen die Verträglichkeit, Nebenwirkungen, Adhärenz, Patientenpräferenz, Krankheitsaktivität sowie Therapierisiken, auch im Hinblick auf Vortherapien bzw. Komorbiditäten, der sequenziellen Immuntherapie gegenüber dem Krankheitsrisiko abgewogen werden.

Immuntherapien haben unterschiedliche, oft mehrere Wirkmechanismen, die im Einzelfall oft noch nicht vollständig geklärt sind. Die Wirkdauer der verlaufsmodifizierenden Therapien ist sehr verschieden und kann sich auch individuell unterscheiden. Bei geplanten Umstellungen spielen neben pharmakologischen Halbwertszeiten vor allem die biologischen bzw. immunologischen Langzeitwirkungen eine Rolle. Diese können die pharmakologische Halbwertszeit deutlich überschreiten und im Einzelfall zeitlich nicht genau eingegrenzt werden.

Ein wesentliches Problemfeld ist dabei die Lymphopenie. Dimethylfumarat kann zu einer Lymphopenie führen, die eine Umstellung verzögern kann. Bei Cladribin, Fingolimod und anderen S1P-Rezeptor-Modulatoren, Alemtuzumab, B-Zell-depletierenden Therapien und Mitoxantron wird eine Lymphopenie therapeutisch induziert, und insbesondere bei Fingolimod und anderen S1P-Rezeptor-Modulatoren wie Ozanimod kann die Erholung der Lymphopenie nach Absetzen des Medikaments sehr protrahiert verlaufen.

Empfehlung C39 (Konsens): Nebenwirkungen, die zur Therapieumstellung führen, sollten in der Regel abgeklungen sein, bevor eine Folgetherapie eingeleitet wird. Dies betrifft auch Laborveränderungen. Je nach Krankheitsaktivität soll jedoch individuell entschieden werden, ob man ein komplettes Abklingen der Nebenwirkungen vor Beginn der Folgetherapie abwarten kann. Diese Entscheidung soll auch den Wirkmechanismus sowie das Nebenwirkungspotenzial der Folgesubstanz berücksichtigen. In diesen Fällen soll eine individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung zusammen mit dem Patienten erfolgen, in der mögliche additive Therapierisiken ausführlich besprochen werden.

Empfehlung C40 (Konsens): Bei Umstellungen soll die Möglichkeit additiver therapeutischer Risiken durch sequenzielle Immuntherapien berücksichtigt werden und in jede Therapieentscheidung einfließen.

C.3.2 Einzelsubstanzen

In Anbetracht des günstigen Sicherheitsprofils ist eine Umstellung von oder auf Beta-Interferone bzw. Glatirameroide als unproblematisch anzusehen.

Empfehlung C41 (Konsens): Vor Umstellung von Beta-Interferonen sowie Glatirameroiden auf andere Immuntherapien sollten eventuelle Nebenwirkungen bzw. pathologische Laborparameter (z. B. Lymphopenie) abgeklungen sein.

Empfehlung C42 (Konsens): Bei Umstellung von Dimethylfumarat auf andere Immuntherapien sollte eine Lymphopenie abgeklungen sein.

Wegen der langen medianen Halbwertszeit von Teriflunomid von etwa 19 Tagen (nach wiederholten Dosen von 14 mg) dauert es durchschnittlich acht Monate, bis Plasmakonzentrationen von unter 0,02 mg/l erreicht werden – aufgrund von Unterschieden bei der Clearance der Substanz im Einzelfall auch bis zu zwei Jahre. Phase-II-Studien haben jedoch keine Hinweise auf zusätzliche Nebenwirkungen oder Risiken bei einer Kombination von Teriflunomid mit Glatiramercetat (Freedman et al. 2015) oder Beta-Interferonen gezeigt (Freedman et al. 2012).

Empfehlung C43 (starker Konsens): Bei der Umstellung von Teriflunomid auf andere Immuntherapien mit Ausnahme von Beta-Interferonen und Glatirameroiden sollte eine forcierte Elimination mit Colestyramin oder Aktivkohle erfolgen.

Empfehlung C44 (Konsens): Bei Umstellung von Cladribin auf andere Immuntherapien soll eine lang anhaltende Lymphopenie berücksichtigt werden. Vor Umstellung sollte es zu einer Normalisierung des

Differenzialblutbilds gekommen sein. Die Bestimmung der Lymphozytensubpopulationen (CD4+-T-Zellen, CD8+-T-Zellen und CD19+-B-Zellen) kann zur Beurteilung der Immunkompetenz erwogen werden.

Empfehlung C45 (Konsens): Bei Umstellung von Fingolimod oder anderen S1P-Rezeptor-Modulatoren auf andere Immuntherapien sollte eine Lymphopenie, ggf. auch Leukopenie, abgeklungen sein.

Empfehlung C46 (Konsens): Vor Umstellung von Fingolimod oder anderen S1P-Rezeptor-Modulatoren auf andere Immuntherapien soll aufgrund des potenziellen Risikos eine PML mittels MRT ausgeschlossen werden.

Empfehlung C47 (Konsens): Bei einem Wechsel innerhalb von acht Wochen von Natalizumab auf hochaktive Therapien (Alemtuzumab, B-Zell-Therapie, Cladribin, Fingolimod/S1P-Rezeptor-Modulatoren) sollte bei JCV-Antikörperpositiven Patienten mit einer Therapiedauer von > 20 Monaten zusätzlich zur MRT auch eine Liquoruntersuchung (inklusive einer JCV-PCR) durchgeführt werden.

Allerdings gilt zu berücksichtigen, dass auch die JCV-PCR aus dem Liquor falsch negativ ausfallen und klinische und MRT-Verlaufsuntersuchungen daher nicht ersetzen kann.

Empfehlung C48 (Konsens): Vor Umstellung von Alemtuzumab soll ein Differenzialblutbild vorliegen, und eine Lymphopenie sollte sich zurückgebildet haben. Die Bestimmung eines zellulären Immunstatus (CD4+-T-Zellen, CD8+-T-Zellen und CD19+-B-Zellen) kann zur Beurteilung der Immunkompetenz erwogen werden.

Empfehlung C49 (Konsens): Vor Umstellung von B-Zell-depletierenden

Therapien (Ocrelizumab, Rituximab) auf Alemtuzumab, Cladribin, Natalizumab und Mitoxantron sollen ein CD19+-B-Zell-Status, ein Differenzialblutbild und Serum-Immunglobuline bestimmt werden. Das Risiko einer noch vorhandenen B-Zell-Depletion, vor allem hinsichtlich Infekten, soll gegen den Nutzen einer Folgetherapie abgewogen werden.

Empfehlung C50 (Konsens): Bei Umstellung von Mitoxantron auf andere Immuntherapien sollen die lang anhaltenden immunologischen Effekte berücksichtigt werden, vor allem bei Umstellung auf depletierende Substanzen bzw. auf solche mit einem Risiko für opportunistische Infektionen.

Vor Umstellung sollte es zu einer Normalisierung des Differenzialblutbilds gekommen sein; die Durchführung eines zellulären Immunstatus (CD4+-T-Zellen, CD8+-T-Zellen und CD19+-B-Zellen) kann zur Beurteilung der Immunkompetenz erwogen werden.

Da eine Kardiotoxizität sowie hämatologisch-onkologische Erkrankungen (v. a. AML) auch Jahre nach Therapieende auftreten können, sollen kardiologische Kontrollen inkl. Echokardiographie und Kontrollen des Differenzialblutbilds jährlich über fünf Jahre nach Therapieende hinweg erfolgen.

Empfehlung C51 (Konsens): Vor Umstellung von Alemtuzumab, Cladribin, Ocrelizumab, Mitoxantron *auf weitere Immunsuppressiva* soll ein zellulärer Immunstatus (CD4+-T-Zellen, CD8+-T-Zellen und CD19+-B-Zellen) zur Beurteilung der Immunkompetenz erhoben werden.

D Symptombezogene Therapie

D.1 Einleitung

Die symptombezogene Behandlung ist ein wichtiger Bestandteil der Betreuung von MS-Erkrankten. Hier stehen nicht nur medikamentöse, sondern vor allem auch nicht medikamentöse Maßnahmen wie z. B. Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie, Psychotherapie, neuropsychologische Therapie und psychosoziale Betreuung (einschl. Selbsthilfe) zur Verfügung, darüber hinaus auch Neuromodulation und Hilfsmittelversorgung, die multimodale Rehabilitation und die Palliativversorgung.

Statement D1 (starker Konsens): Die symptombezogene Therapie stellt eine wichtige und unverzichtbare Therapiesäule bei der Betreuung von MS-Betroffenen dar und umfasst medikamentöse wie nicht medikamentöse Verfahren.

Da die Patienten nicht immer spontan über beeinträchtigende Symptome berichten, ist es unbedingt erforderlich, diese gezielt zu erfragen, vorzugsweise mithilfe einer standardisierten Checkliste (siehe Abbildung D1). Das Behandlungsziel besteht darin, die funktionellen Fähigkeiten der Patienten, die durch einzelne oder mehrere Symptome eingeschränkt sind, wiederherzustellen, zu verbessern oder eine Verschlechterung zu verlangsamen. Dies dient dazu, die berufliche Leistungsfähigkeit möglichst zu erhalten und die Beeinträchtigungen bei den Aktivitäten des täglichen Lebens (Haushalt, Familie, Freizeit, soziale Einbindung) idealerweise zu beseitigen, zumindest aber zu verringern – entsprechend der *Internationalen Klassifikation von Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF)* (Coenen et al. 2011) sowie eingedenk des durch die UN-Behindertenrechtskonvention eingeführten menschenrechtlichen Modells von Behinderung (Degener 2015). Daneben sollen sekundäre Komplikationen vermieden und insgesamt die Lebensqualität der MS-Betroffenen (Holper et al. 2010) verbessert werden.

Empfehlung D2 (Konsens): MS-Symptome sollen regelmäßig erfragt werden, vorzugsweise mithilfe einer standardisierten Checkliste. Bei funktioneller Beeinträchtigung soll eine entsprechende Behandlung unter Beachtung des Nebenwirkungsprofils angeboten werden.

Empfehlung D3 (Konsens): Realistische Therapieziele sollen vor Behandlungsbeginn vereinbart und im Verlauf der Behandlung regelmäßig überprüft werden, möglichst unter Verwendung der *Internationalen Klassifikation für Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF)*.

Trotz der hohen Bedeutung der symptombezogenen Verfahren ist die Evidenz für ihre Wirksamkeit häufig gering. Aus methodischen Gründen ist die Qualität der verfügbaren Studien oftmals deutlich geringer als bei den Immuntherapien. Letztere zeichnen sich durch einen hohen Grad der Standardisierung aus (nicht zuletzt vorgegeben durch die Zulassungsbehörden), sowohl bezüglich des Studiendesigns als auch bezüglich der Outcome-Parameter, und werden in hohem Maß durch die pharmazeutische Industrie unterstützt. Dadurch sind ausreichende finanzielle und personelle Ressourcen bei Datenerhebung, Monitoring und statistischer Auswertung vorhanden und eine für die statistische Auswertung hinreichende Anzahl von Patienten gewährleistet. Im Gegensatz dazu sind Studien zur symptombezogenen Therapie oftmals nur von einzelnen Untersuchern initiiert, monozentrisch und mit einer vergleichsweise niedrigen Anzahl von Patienten durchgeführt. Häufig umfassen sie auch nur kurze Interventionszeiträume von vier bis 16 Wochen. Aufgrund der Vielfalt der Behandlungsmöglichkeiten, der wenig standardisierten Interventionen und der heterogenen Outcome-Parameter sind die vorhandenen Studien häufig untereinander nicht vergleichbar, und die Evidenz für die Wirksamkeit von spezifischen Interventionen ist daher nur eingeschränkt beurteilbar. Hinzu kommt, dass eine Verblindung insbesondere für nicht medikamentöse Maßnahmen oftmals nur schwer möglich ist (z. B. bei der Hippotherapie). Die eingeschränkte Datenlage zu einzelnen Interventionen erlaubt somit weder eindeutige Rückschlüsse auf deren Wirksamkeit oder Unwirksamkeit noch auf die Effektstärke.

In den vergangenen Jahren wurde trotz dieser methodischen Hürden für viele MS-Symptome eine steigende Zahl von randomisierten kontrollierten Studien, systematischen Reviews und Metaanalysen publiziert (Henze et al. 2017a, b und 2018a–d). In Verbindung mit Expertenmeinungen liegt damit inzwischen eine umfangreiche Datenbasis vor. In den hier folgenden Abschnitten werden, darauf basierend, Handlungsempfehlungen für häufige und funktionell besonders einschränkende Symptome gegeben. Die symptombezogene Therapie erfolgt überwiegend ambulant (Fachärzte, Therapeuten einschl. Reha-Sport und Funktionstraining). In komplexen Situationen kann aber auch eine stationäre Akutbehandlung oder eine (ggf. wiederholte) stationäre Rehabilitationsmaßnahme erforderlich werden.

Selbsthilfeorganisationen, vor allem die DMSG (Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft³²) bieten umfangreiche Informationen auf ihren Webseiten, aber auch in Einzelberatungen zu sozialmedizinischen und anderen Fragen zur MS. Angeleitete Erstbetroffenengruppen und Peer-Counselling werden regelmäßig angeboten.

Empfehlung D4 (starker Konsens): Betroffene sollten frühzeitig auf die Unterstützung durch die Selbsthilfe hingewiesen werden.

D.2 Spastik

Definition und funktionelle Bedeutung

Spastik ist die Folge einer Läsion deszendierender motorischer Bahnen und führt zu muskulärer Tonussteigerung, verlangsamten Bewegungsabläufen, gesteigerten Muskeleigenreflexen und pathologisch enthemmten Synergismen, häufig begleitet von Paresen. In Abhängigkeit vom Schweregrad können Schmerzen (insbesondere schmerzhaft einschließende Beugespasmen), Kontrakturen, Schwierigkeiten bei der Intimpflege (Adduktorenspastik) und Blasenentleerungsstörungen auftreten (Flachenecker et al. 2014). Bis zu 80 % der Patienten entwickeln im Verlauf der Erkrankung eine Spastik (Hugos et al. 2020). In der deutschlandweiten multizentrischen MOVE-Studie litten etwa zwei Drittel der Patienten an einer permanenten Spastik, 25 % an paroxysmaler (einschießender) Spastik und 6 % an beiden Formen (Flachenecker et al. 2014).

Notwendige Diagnostik

Die Spastik wird bei der neurologischen Untersuchung erfasst und klinisch in die Schweregrade „leicht“, „mittel“ und „schwer“ eingeteilt. Zur Quantifizierung wird zumeist die Ashworth-Skala verwendet, obwohl sie wenig reliabel und valide ist (Fleuren et al. 2010). Da die spastische Tonuserhöhung tagesformabhängigen Schwankungen unterliegt, werden zunehmend patientenorientierte Outcomes wie die NRS (eine numerische Beurteilungsskala als elfstufiges Selbstbeurteilungsinstrument) (Farar et al. 2008) oder die MSSS-88 („multiple sclerosis spasticity scale“) eingesetzt. Letztere ist mittlerweile auch in einer deutschen Version verfügbar (Henze et al. 2014).

Empfehlung D5 (Konsens): Die Spastik soll bei der neurologischen Untersuchung erfasst werden. Eine Quantifizierung des Symptoms sollte

³² www.dmsg.de

mithilfe einer numerischen Beurteilungsskala (NRS) durch den Patienten erfolgen.

Therapieziele

Die Ziele der Spastik-Therapie bestehen in der Verbesserung motorischer Funktionen unter Berücksichtigung einer möglichen Stützfunktion der Spastik, der Reduktion spastikbedingter Schmerzen, der Steigerung von Mobilität und Alltagsaktivitäten, der Erleichterung pflegerischer Maßnahmen, der Vermeidung von Komplikationen (Kontrakturen, Dekubitalulzera) und in der Verbesserung der Lebensqualität (Henze et al. 2017).

Therapie

Neben der Vermeidung spastikauslösender Faktoren wie von Infekten, Schmerzen, Dekubitalulzera und falscher Haltung, Lagerung und Transfers ist die Physiotherapie ein zentrales Element der nicht medikamentösen Therapie. Eine systematische Übersichtsarbeit mit neun Arbeiten und 341 Patienten zu verschiedenen Interventionen (Physiotherapie, strukturierte Übungsprogramme, Klettersport, transkranielle Magnetstimulation (TMS), elektromagnetische Therapie, transkutane elektrische Stimulation (TENS) und Ganzkörpervibration (WBV)) konnte eine niedrige Evidenz für Programme mit physikalischer Aktivität und TMS, nicht aber für TENS, WBV und Klettersport finden (Amatya et al. 2013). Darüber hinaus existieren keine qualitativ ausreichenden Studien zur nicht medikamentösen Therapie der MS-bedingten Spastik. Untersuchungen an Patienten mit Schlaganfall deuten darauf hin, dass Maßnahmen zur Verbesserung der aktiven motorischen Funktionen (Kraft-/Ausdauertraining) die spastische Tonuserhöhung nicht verstärken (Fleuren et al. 2010).

Empfehlung D6 (Konsens): Neben der Vermeidung spastikauslösender Ursachen soll regelmäßige Physiotherapie (je nach individueller Situation 2–3 x pro Woche, ggf. als Doppelbehandlung über 60 Minuten) durchgeführt werden, unterstützt von eigenständigem täglichem Üben.

Zur medikamentösen Therapie werden häufig orale Antispastika (Baclofen, Tizanidin) eingesetzt, obwohl die Datenlage hierzu schlecht ist (Otero-Romero et al. 2016). Beide Präparate lockern den spastischen Muskeltonus in vergleichbarem Ausmaß, ohne jedoch zu einem funktionellen Zugewinn zu führen (Paisley et al. 2002). Benzodiazepine, Dantrolen und Memantin haben allenfalls historische Bedeutung

und werden nur noch in Einzelfällen eingesetzt, vor allem aufgrund des Nebenwirkungsprofils bzw. der ruhenden Zulassung bei MS (Henze et al. 2017).

Während die Wirkung von Cannabinoiden lange Zeit umstritten war, zeigen mehrere neue Studien (darunter eine Metaanalyse mit 666 Patienten (Wade et al. 2010) und zwei randomisierte, doppelblinde Studien der Evidenzklasse I (Colin et al. 2010; Novotna et al. 2011)), dass mit dem oromukosal verabreichten Kombinationspräparat Nabiximols (1 : 1 Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol) die Spastik bei rund 40 % der zuvor unbefriedigend behandelten Patienten um mehr als 30 % auf der NRS („Responder“) reduziert werden kann (Übersichten in Zettl et al. 2016; Henze et al. 2017). Seit 2011 ist Nabiximols als Spray zur Add-on-Therapie der mittelschweren bis schweren Spastik zugelassen (Sativex[®]) und kann auf BtM-Rezept verordnet werden, wenn durch die übliche antispastische Medikation keine ausreichende Wirkung zu erzielen ist. In der kürzlich abgeschlossenen SAVANT-Studie wurde die Wirksamkeit von Sativex[®] nochmals bestätigt, auch gegenüber einer Optimierung oraler Antispastika (Markova et al. 2018). Synthetisches THC wie Dronabinol oder Nabilon sind genauso wie Cannabisblüten nicht zugelassen.

Zwei kontrollierte Studien belegen, dass Gabapentin in Dosierungen von 1.200 bzw. 2.700 mg/d die (paroxysmale) Spastik und spastikbedingte Schmerzen reduziert (Cutter et al. 2000; Mills et al. 2016). Bei fokaler Spastik (z. B. ausgeprägter Adduktorenspastik) ist Botulinumtoxin A in Kombination mit Physiotherapie wirksam (Giovannelli et al. 2007). Bei schwerer Spastik kann zur Erleichterung pflegerischer Maßnahmen Baclofen intrathekal mithilfe einer implantierbaren Pumpe appliziert werden; die intrathekale Gabe von Triamcinolon kann in Einzelfällen hilfreich sein (Henze et al. 2017).

Empfehlung D7 (Konsens): Bei funktionell beeinträchtigender Spastik soll unterstützend eine medikamentöse Therapie mit oralen bzw. oromukosalen („add-on“) Antispastika unter vorsichtiger Eindosierung (cave: Stützfunktion der Spastik, Fatigue) angeboten werden, vorzugsweise in Absprache mit dem behandelnden Physiotherapeuten. Dabei soll mit Baclofen bzw. Tizanidin begonnen und ggf. kombiniert werden. Bei unzureichender Wirksamkeit und funktionell weiterhin beeinträchtigender Spastik soll die Medikation um Sativex[®] ergänzt werden.

Empfehlung D8 (Konsens): Bei paroxysmaler Spastik kann Gabapentin erwogen werden.³³

Empfehlung D9 (starker Konsens): Bei Unverträglichkeit oder mangelnder Wirksamkeit oraler bzw. oromukosaler Antispastika können andere Cannabinoide erwogen werden.

Empfehlung D10 (Konsens): Bei unzureichendem Ansprechen auf Physiotherapie oder nicht tolerablen Nebenwirkungen der oralen bzw. oromukosalen Medikation sollten invasive Verfahren wie Botulinumtoxin A (fokale Spastik) oder intrathekales Baclofen in Betracht gezogen werden.

Empfehlung D11 (Konsens): Intrathekales Triamcinolon³⁴ kann in Einzelfällen erwogen werden.

Wiederholte intravenöse Steroidpulstherapien wurden und werden zur Linderung von Spastik und Schmerzen, aber auch mit dem Ziel, passager Mobilitätsverbesserungen zu erreichen, angewendet. Belastbare kontrollierte Studien liegen hierzu nicht vor, und möglicherweise spielen bei den individuell berichteten positiven Wirkungen auch psychotrope Effekte des Steroids eine wichtige Rolle. Bei schlechter Evidenzlage zur Wirksamkeit und zu möglichen substanziellen Nebenwirkungen sollte die Indikation für diese Therapie daher sehr kritisch gestellt werden.

D.3 Gangstörung und eingeschränkte Mobilität

Definition und funktionelle Bedeutung

Gangstörungen und Mobilitätseinschränkungen bedingen verringerte Alltagsaktivitäten, senken die berufliche Leistungsfähigkeit und werden von Patienten als hoch relevantes Problem der MS bezeichnet (Heesen et al. 2008).

³³ zulässiger Off-label Use nach Anlage VI (Teil A) der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL)

³⁴ Off-label Use

Notwendige Diagnostik

Zur Beurteilung des Gehvermögens finden quantitative Parameter wie der 6- bzw. 2-Minuten-Gehtest und der 7,62-m-Gehtest (Timed 25-Foot Walk) sowie der „Multiple Sclerosis Walking Scale-12“-Test (MSWS-12-Test) Verwendung (Baert et al. 2014).

Therapieziele

Steigerung von Gehfähigkeit und Gehgeschwindigkeit, Ausdauer, Gangsicherheit und Balance, Reduktion des Sturzrisikos sowie Verbesserung von Alltagsaktivitäten und Lebensqualität (Tholen et al. 2019).

Zur nicht medikamentösen Therapie liegt eine kürzlich fertiggestellte Leitlinie der DGNR (Deutsche Gesellschaft für Neurologische Rehabilitation) vor (Tholen et al. 2019). Darin sind 21 systematische Übersichtsarbeiten und 39 zusätzliche Einzelstudien zu unterschiedlichen Interventionen zusammengefasst.

Empfehlung D12 (starker Konsens): Die nicht medikamentöse Therapie soll gemäß den Empfehlungen der DGNR-Leitlinie (Tholen et al. 2019) erfolgen.

Zur medikamentösen Therapie der Gangstörung ist seit Juli 2011 Fampridin (retardiertes 4-Aminopyridin) zugelassen (Henze et al. 2017). In den zulassungsrelevanten Plazebokontrollierten Studien waren nach 14 bzw. neun Wochen mit 2 x 10 mg/d Fampridin 35 % bzw. 43 % der Patienten Responder (Steigerung der Ganggeschwindigkeit um 25 %) (Goodman et al. 2009 und 2010). In einer nachfolgenden Dosisvergleichsstudie mit 2 x 5 mg/d versus 2 x 10 mg/d Fampridin über vier Wochen war die über alle verfügbaren Messungen gemittelte Ganggeschwindigkeit nur mit 2 x 10 mg/d Fampridin gegenüber Plazebo signifikant gesteigert (Yapundich et al. 2015).

Allerdings scheint die Verbesserung der Ganggeschwindigkeit durch Fampridin einem Gangtraining nicht überlegen zu sein (Plummer et al. 2016). In weiteren Studien waren auch Aufstehen („Timed-Get-Up-and-Go“-Test), Gleichgewicht („Berg Balance Scale“, s. a. D.4.) und die MSWS-12 nach sechs Monaten Fampridin im Vergleich zu Plazebo signifikant verbessert (Gasperini et al. 2016).

Empfehlung D13 (Konsens): Zusätzlich soll ein Behandlungsversuch mit Fampridin angeboten werden, vor allem bei eingeschränkter, aber noch erhaltener Gehfähigkeit (EDSS 4,0–7,0; on-label). Dieser sollte standardisiert

über mindestens zwei Wochen mit Dokumentation des Behandlungserfolgs (Ganggeschwindigkeit anhand standardisierter Gehstrecke über z. B. 7,62 m („Timed 25-Foot Walk“) oder 10 m) erfolgen.

Auch zur Verbesserung von Standsicherheit oder Handfunktion kann ein Behandlungsversuch mit Fampridin erwogen werden.³⁵

D.4 Ataxie und Tremor

Definition und funktionelle Bedeutung

Im Verlauf einer MS treten bei bis zu 80 % der Patienten ataktische Symptome auf: Gang- und Standataxie, gliedkinetische Ataxie mit distalem Intentionstremor, Haltetremor und/oder Dysmetrie. Zusammen mit spastischen Paresen entwickeln sich hierdurch oft erhebliche Einschränkungen der Alltagsfähigkeiten (An- und Auskleiden, Greifen, Halten, Schreiben etc.) und der Mobilität (freie Gehfähigkeit, Gehstrecke, Gangunsicherheit, Sturzgefahr). Die Ausprägung der ataktischen Symptome hängt auch von Belastbarkeit, Anspannung und Tagesform ab und kann daher stark variieren.

Notwendige Diagnostik

Sie erfolgt im Rahmen der neurologischen Untersuchung und kann für die Arm- und Handfunktionen z. B. durch den „Nine-Hole Peg Test“ (9-HPT) (Feys et al. 2017), für die Beinfunktionen z. B. durch die „Berg Balance Scale“ ergänzt werden (Berg et al. 1995). Ergänzend werden Scores zur Messung der Alltagsfähigkeiten eingesetzt (Barthel-Index) (Collin et al. 1988).

Therapieziele

Besserung der Alltagsfähigkeiten der Arme/Hände (Selbstständigkeit) sowie der Gang- und Standsicherheit.

Therapie

Es kommen insbesondere nicht medikamentöse Maßnahmen (Physio- und Ergotherapie) zur Anwendung.

³⁵ Off-label Use

Nicht medikamentöse Behandlung

In der Physio- und Ergotherapie sind wesentliche Inhalte die Förderung der Koordination mit gezieltem alltagsnahem Greifen und koordinatives Gangtraining/Aufstehen, der Abbau fixierender Kompensationsmechanismen, die Rumpfstabilisierung, die Sensibilitätsschulung, das Erarbeiten koordinierter Bewegungsabläufe sowie eine adäquate Hilfsmittelversorgung (Henze et al. 2017). In einer Studie mit 40 MS-Patienten konnten in 16 Physiotherapiesitzungen stationär (Gruppe 1) oder zu Hause (Gruppe 2) gegenüber keiner Therapie (Gruppe 3) die Balancezeit und der „Rivermead-Mobility-Index“ jeweils signifikant sowie der 9-HPT geringgradig gebessert werden ($p < 0,0001$) (Wiles et al. 2001). Lokale Applikation von Kälte (1–15 min.) führte in zwei Studien ($n = 21$ (Albrecht et al. 1998) bzw. $n = 34$ (Feys et al. 2005)) bei allen Patienten zu einer 30–60 min. anhaltenden Verringerung des Intentionstremors, sodass Patienten diese Therapie gezielt vor z. B. Schreiarbeiten oder Mahlzeiten einsetzen können (Albrecht et al. 1998; Feys et al. 2005). Von der Anwendung von Gewichten (z. B. Handgelenksgewichte, beschwerter Rollator, Gewichtswesten) profitiert ein Teil der Patienten, was in der Physio- und Ergotherapie getestet werden kann (Expertenmeinung).

Zusätzliche Paresen können sich ungünstig auswirken. Auch eine Physiotherapie plus Druckschienen ist gegenüber einer alleinigen Physiotherapie nicht wirksamer; nach beiden Therapien kommt es aber zu signifikanten Verbesserungen in fast allen eingesetzten klinischen Tests ($p < 0,05$) (Armutlu et al. 2001). Insgesamt ist die Evidenzlage für diese funktionellen Therapien jedoch niedrig (Henze et al. 2017).

Empfehlung D14 (Konsens): Bei beeinträchtigender Ataxie sollen regelmäßige koordinationsfördernde Physio- und Ergotherapie erfolgen. Eisanwendungen vor manuellen Tätigkeiten sowie Handgelenks- oder andere Gewichte sollen erst nach physio- bzw. ergotherapeutischer Erprobung eingesetzt werden.

Medikamentöse Behandlung

Mit einer ergänzenden medikamentösen Therapie kann in der Regel ein Tremor besser als eine Ataxie beeinflusst werden, und es stehen insbesondere bei MS-bedingtem Tremor einige Optionen zur Verfügung. Die Wirkung der meisten Substanzen (siehe unten) ist jedoch begrenzt oder geht mit zahlreichen Nebenwirkungen einher (Koch et al. 2007; Mills et al. 2007; Henze et al. 2017).

Betablocker können die Stärke des Tremors verringern, vor allem wenn dieser durch psychische Erregung verstärkt wird (Expertenmeinung). Primidon (31,5–750 mg/d) führte in einer kleinen unkontrollierten Studie mit zehn Patienten über zwölf Wochen bei guter Verträglichkeit zu einer signifikanten Besserung des zerebellären Tremors

bei den ATL und der Tremorintensität, nicht jedoch im 9-HPT (Naderi et al. 2012). Auch für Topiramat konnte in einer offenen Studie mit neun Patienten (davon fünf Patienten mit MS) eine Reduktion des zerebellären Tremors in mehreren klinischen Tests beobachtet werden. Vier Patienten beendeten die Studie jedoch vorzeitig aufgrund von Nebenwirkungen (Verhaltensänderungen, kognitive Einschränkungen, körperliche Schwäche, Parästhesien) (Sechi et al. 2003). Bei einer weiteren Patientin gelang mit Topiramat (150 mg/d) eine Verbesserung sowohl des Tremors als auch der zerebellären Ataxie (Schroeder et al. 2010). Mit 4-Aminopyridin konnte bei einem Patienten der Tremor der oberen Extremitäten deutlich reduziert werden (Schniepp et al. 2013). Mit Botulinumtoxin A wurde in einer randomisierten Cross-over-Studie mit 23 Patienten (33 behandelte Arme) nach zwölf Wochen eine signifikante Verbesserung eines Tremor-Scores (*Bain Score for Tremor Severity*, $p = 0,0005$) sowie der Fähigkeit, zu schreiben ($p = 0,0003$) und zu zeichnen ($p = 0,0002$), gegenüber Placebo gezeigt (van der Walt et al. 2012). Mit Clonazepam, Ondansetron, Dolasetron, Physostigmin, Isoniazid und Nabiximols ergaben sich keine positiven Ergebnisse (Henze et al. 2017).

Empfehlung D15 (starker Konsens): Bei beeinträchtigendem Tremor kann ein Therapieversuch mit Propanolol, Primidon oder Topiramat unter Beachtung der Nebenwirkungen erwogen werden, auch in Kombination. Bei fortbestehender Therapieresistenz des Tremors kann ein Versuch mit Botulinumtoxin erwogen werden.³⁶

Invasive/operative Therapie

Mittels Stimulation des N. vagus (VERSUS) wurde bei drei Patienten mit ausgeprägtem zerebellärem Tremor eine Besserung über die gesamte Nachbeobachtungszeit von 26 Monaten erzielt (Marrosu et al. 2007).

Bei Tremor ist auch die tiefe Hirnstimulation wirksam, wie eine aktuelle Metaanalyse aus 13 Studien zeigen konnte (Brandmeir et al. 2020). Zur Stimulation im Nucleus ventralis intermedius (VIM) gibt es zahlreiche kleine Studien mit positiven Effekten beim Tremor, nicht jedoch bei der Ataxie (Timmermann et al. 2009; Henze 2017). Die Deutsche Arbeitsgemeinschaft Tiefe Hirnstimulation sowie die Deutsche Gesellschaft für Neurologie haben 2009 bzw. 2012 diesbezügliche Empfehlungen zum Vorgehen publiziert (Timmermann et al. 2009; Deuschl et al. 2012). Zumeist ist eine mehrmalige Anpassung der Stimulationsparameter erforderlich, sodass eine sorgfältige und intensive postoperative Einstellung und Nachbetreuung unverzichtbar sind.

³⁶ Sämtliche Optionen sind ein Off-label Use.

In einer kleinen Studie mit elf Patienten konnte mittels Thalamusstimulation eine langfristige Reduktion des Tremors bei elf von 18 betroffenen Armen über im Mittel 5,2 Jahre erzielt werden (Thevathasan et al. 2011). Bei zwei Tremorpatienten mit MS wurde nach Implantation einer VIM-Stimulation zunächst eine gute Tremorreduktion erzielt, die aber nach vier Wochen (Patient 1) bzw. nach sechs Jahren (Patient 2) verloren ging. Beide Patienten erhielten daraufhin eine zusätzliche ipsilaterale Stimulation des N. ventralis oralis anterior (VOA), mit gutem Erfolg bei Patient 1 und fehlender Wirkung bei Patient 2 (Mehanna et al. 2014). In einer aktuelleren einfach verblindeten Pilotstudie wurde bei zwölf MS-Patienten mit therapieresistentem Tremor zunächst entweder eine VIM- oder eine VO-Stimulation durchgeführt und dann nach weiteren drei Monaten zusätzlich die jeweils andere Stimulationssonde aktiviert. Bei acht der elf Patienten, die die Studie beendeten, kam es zu einer erheblichen Verringerung des Tremors (Oliveria et al. 2017).

Empfehlung D16 (Konsens): Bei funktionell stark beeinträchtigendem Tremor und Wirkungslosigkeit bzw. intolerablen Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie kann die Vorstellung in einem Zentrum zur Tiefen Hirnstimulation erwogen werden.

D.5 Fatigue

Definition und funktionelle Bedeutung

Unter Fatigue versteht man eine erhöhte Erschöpfbarkeit, die von den Betroffenen als abnorme Müdigkeit und Energiemangel erlebt wird und entweder dauerhaft vorhanden sein kann („fatigue“) oder sich im Tagesverlauf entwickelt bzw. verstärkt („fatigability“) (Kluger et al. 2013). Die Fatigue ist ein multidimensionales Syndrom mit somatisch-physischen, kognitiven und psychosozialen Aspekten, führt zu erheblichen Beeinträchtigungen in Alltag und Beruf und ist eine wesentliche Ursache für vorzeitige Erwerbsunfähigkeit (Flachenecker et al. 2017a, b; Sterz et al. 2016).

Typischerweise wird die Fatigue bei Wärmeeinwirkung verstärkt („Uhthoff-Phänomen“). Die Fatigue kann bereits frühzeitig im Krankheitsverlauf oder als isoliertes Schubsymptom auftreten (Flachenecker et al. 2008) und ist unabhängig von der körperlichen Behinderung (Flachenecker et al. 2002). Die Prävalenz wird (abhängig von der Studienpopulation und dem verwendeten Instrument) mit bis zu 90 % angegeben (Flachenecker et al. 2015); im deutschen MS-Register war die Fatigue mit 58 % das häufigste Symptom und sogar bei 31 % der Patienten innerhalb der ersten zwei Jahre vorhanden (Rommer et al. 2018).

Notwendige Diagnostik

Die exakte Beschwerdeschilderung dient dem Ausschluss anderer Ursachen („sekundäre Fatigue“) wie Schlafstörungen (z. B. durch Depression, Blasenstörungen, periodische Beinbewegungen bzw. Restless-Legs-Syndrom), Nebenwirkungen einer medikamentösen Therapie (Antispastika, Antidepressiva, Nebenwirkungen der Immuntherapie, z. B. bei Interferonen) und Begleiterkrankungen (Hypothyreose, Anämie, Vitamin-B-12-Mangel) und der Abgrenzung zu depressiven und/oder kognitiven Störungen (Flachenecker et al. 2017a). Ggf. ist eine Untersuchung im Schlaflabor zum Ausschluss einer Schlafapnoe als Ursache der Tagesmüdigkeit erforderlich. Standardisierte Fragebögen wie die „Fatigue Skala für Motorik und Kognition“ (FSMC) (Penner et al. 2009) oder das „Würzburger Erschöpfungsinventar bei MS“ (WEIMuS) (Flachenecker et al. 2006) erlauben eine Quantifizierung der subjektiven Selbsteinschätzung. Eine Objektivierung der mentalen Fatigue ist mithilfe einer neuropsychologischen Untersuchung mit Messung der Aufmerksamkeitsintensität (Subtest „Alertness“ der „Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung“ (TAP)) möglich (Flachenecker et al. 2008; Weinges-Evers et al. 2010; Claros-Salinas et al. 2013). Die körperliche Fatigue kann mithilfe einer standardisierten Laufbandbelastung erfasst werden (Sehle et al. 2014). Eine derartige Objektivierung ist insbesondere bei der Beurteilung der beruflichen Leistungsfähigkeit hilfreich.

Empfehlung D17: Symptome und Beeinträchtigungen der Fatigue sollen erfragt werden (**starker Konsens**). Dabei sollte der Einsatz eines standardisierten Fragebogens erfolgen (**Konsens**). Unterstützend kann eine neuropsychologische Untersuchung mit Testung der Aufmerksamkeitsintensität erwogen werden (**Konsens**).

Therapieziele

Verringerung der Fatigue, Verbesserung des Umgangs damit, Linderung des Leidensdrucks, Bewältigung von Alltagsanforderungen sowie möglichst langfristiger Erhalt der vollständigen oder ggf. auch nur teilweisen beruflichen Leistungsfähigkeit.

Therapie

Neben der Erfassung und ggf. spezifischen Behandlung sekundärer Ursachen (siehe oben) stehen nicht medikamentöse Maßnahmen im Vordergrund. In mehreren kontrollierten Studien und Metaanalysen wurden positive Effekte für psychoedukative Verfahren wie Vermittlung von Energiemanagement-Strategien, kognitiver Verhaltenstherapie und Achtsamkeitstraining beschrieben (Veauthier et al.

2016). Die Senkung der Körpertemperatur durch Kühlelemente, kalte Bäder oder Klimatisierung führt zu einer vorübergehenden Verbesserung der Fatigue und kann einfach und selbstständig durchgeführt werden (Henze et al. 2018). Körperliches Training, insbesondere mit aeroben Ausdauersportarten, ist systematischen Reviews zufolge ebenfalls nicht schädlich, sondern wirksam (Khan et al. 2017; Henze et al. 2018). Eine Plazebokontrollierte, doppelblinde Studie mit 30 Patienten deutet darauf hin, dass ein neuropsychologisch geleitetes Training der Aufmerksamkeitsintensität sowohl diese als auch die subjektiv erlebte Fatigue verbessern kann (Flachenecker et al. 2017c).

Empfehlung D18 (Konsens): Zur Behandlung beeinträchtigender Fatigue sollen nicht medikamentöse Maßnahmen wie Energiemanagement-Programme, kognitive Verhaltenstherapie, Achtsamkeitstraining und ggf. ein Aufmerksamkeitstraining angeboten werden. Patienten sollen zu den positiven Effekten von körperlichem Training (Ausdauertraining) und kühlenden Maßnahmen beraten werden.

Für die Wirksamkeit medikamentöser Therapien gibt es keine hinreichende Evidenz: Eine systematische Übersicht von fünf Studien mit 272 Patienten zu Amantadin ergab inkonsistente Effekte (Pucci et al. 2007), und eine aktuelle Plazebokontrollierte, doppelblinde randomisierte Studie war negativ (Nourbakhsh et al. 2021). Modafinil war zwar in unkontrollierten Studien wirksam; dies konnte jedoch in kontrollierten Studien nicht reproduziert werden, nicht zuletzt aufgrund des ausgeprägten Plazebo-Effekts (Brown et al. 2010; Möller et al. 2011). Auch Methylphenidat ist nicht wirksam (Nourbakhsh et al. 2021). Weniger gut untersucht sind Pemolin, L-Carnitin, 4-Aminopyridin und Aspirin, auch hier ist kein eindeutig positiver Effekt belegt (Yang et al. 2017). Alfacalcidol (ein Vitamin-D-Analogon) führte in einer Plazebokontrollierten, doppelblinden Studie mit 158 Patienten zu einer größeren Reduktion der Fatigue als Plazebo (Achiron et al. 2015). Eine rezente Studie mit 32 MS-Patienten zeigte eine persistierende Verbesserung von Aufmerksamkeitsparametern und subjektiv erlebter Fatigue unter Fampiridin (Broicher et al. 2018). Für beide Substanzen fehlen allerdings noch Bestätigungsstudien. Antidepressiva (v. a. SSRI) sind bei (gleichzeitig oder alleinig) vorhandener depressiver Verstimmung gegen diese wirksam (Veauthier et al. 2016), unserer Erfahrung nach aber ohne Effekt auf die Fatigue.

Insgesamt ist kein Medikament für die Behandlung der MS-bedingten Fatigue zugelassen. Gemäß einem Beschluss des G-BA vom 19.05.2011 ist Amantadin auch nicht erstattungsfähig.

Inwieweit eine *Immuntherapie* positive Effekte auf die Fatigue hat, ist entweder nicht untersucht, nur in offenen Beobachtungsstudien gesehen worden (Glatirameracetat, Fingolimod und Natalizumab) oder von zweifelhafter klinischer Relevanz (Teriflunomid) (Voelter et al. 2016).

Empfehlung D19 (Konsens): In Einzelfällen können Therapieversuche mit Amantadin³⁷ (100–200 mg/d, cave: Unruhe, Schlafstörungen, Ödeme, Harnretention bei Prostatahypertrophie oder Augendruckerhöhung) oder Modafinil³⁸ (50–200 mg/d, cave: Kopfschmerzen, Schwindel, Nervosität, Herzrasen, Leberwerterhöhungen) erwogen werden.

Empfehlung D20 (Konsens): Antidepressiva (v. a. SSRI) können bei (gleichzeitig oder alleinig) vorhandener depressiver Verstimmung eingesetzt werden, nicht aber bei alleiniger Fatigue.

D.6 Kognitive Defizite

Definition und funktionelle Bedeutung

Kognitive Einschränkungen bei der MS treten bei bis zu 2/3 der Patienten auf und beinhalten vor allem Störungen der Aufmerksamkeit, des Gedächtnisses, der Konzentrationsfähigkeit, der Exekutivfunktionen und der visuokonstruktiven Fähigkeiten (Amato et al. 2006; DeLuca 2020), weniger einen generellen intellektuellen Abbau. Kognitive Einschränkungen können bereits zu Krankheitsbeginn sowie bei einem Teil der Patienten mit KIS nachgewiesen werden (Johnen et al. 2019). Kognitive Defizite treten auch bei körperlich weniger schwer betroffenen Patienten auf, nehmen über zehn bis 20 Jahre zu (Kalb et al. 2018), führen zu Schwierigkeiten bei der Alltagsbewältigung und sind bei etwa 50 % der Patienten für deren vorzeitiges Ausscheiden aus dem Erwerbsleben verantwortlich (Sterz et al. 2016; Flachenecker et al. 2017).

Notwendige Diagnostik

Hier ist eine spezifische Anamnese, insbesondere bezüglich Schwierigkeiten in Alltag, Ausbildung und Beruf vorzunehmen, wobei auf eine Abgrenzung gegenüber Fatigue

³⁷ nicht zulasten der GKV verordnungsfähig nach Anlage VI (Teil B) der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL)

³⁸ Off-label Use

und Depression (siehe entsprechende Kapitel dieser Leitlinie) zu achten ist. Basale und validierte Screening-Verfahren sind der *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) und das *Brief International Cognitive Assessment for MS* (BICAMS) (Goverover et al. 2016), während der *Paced Auditory Serial Addition Test* (PASAT) als isolierter Test nicht mehr empfohlen wird (Kalb et al. 2018). Bei pathologischen Befunden erfolgt eine ausführliche neuropsychologische Testung, möglichst unter Zuhilfenahme von PC-gestützten Verfahren (Kalb et al. 2018), da nur so die kognitiven Defizite genau erfasst werden können und eine möglichst zielgerichtete Therapie eingeleitet werden kann.

Empfehlung D21 (starker Konsens): Patienten sollen gezielt nach kognitiven Einschränkungen befragt werden. Zur Objektivierung der kognitiven Einschränkungen sollte ein standardisierter Screening-Test (z. B. der SDMT) eingesetzt werden. Bei pathologischen Befunden sollte eine ausführliche neuropsychologische Testung angeboten werden.

Empfehlung D22 (Konsens): Bestehen kognitive Einschränkungen, soll eine neuropsychologische Behandlung, ggf. mit Kompensationstraining (z. B. Einsatz von Memotechniken) und störungsspezifischem Computertraining, erfolgen. In komplexen Fällen soll eine ambulante oder stationäre Rehabilitation durchgeführt werden.

Therapieziele

Erhalt kognitiver Funktionen bzw. Reduktion kognitiver Defizite, Vermittlung von Strategien zur Kompensation von Defiziten, Vermeidung sekundärer Teilhabestörungen, Bewältigung der Anforderungen in Alltag und Beruf.

Therapie

Basismaßnahmen sind die Vermittlung von Informationen zu kognitiven Einschränkungen, die Therapie von Komorbiditäten (insbesondere Depression, Fatigue, Schlafstörungen), die Einbeziehung des sozialen Umfelds sowie die Vermeidung kognitiv beeinträchtigender Medikamente (Kalb et al. 2018). Medikamentöse Therapien (z. B. Acetylcholinesterase-Hemmstoffe, Memantin, Modafinil, Amantadin, Gingko biloba) sind nach aktueller Studienlage nicht wirksam (Roy et al. 2016).

Es werden daher nicht medikamentöse Interventionen eingesetzt (restituierende Verfahren, Vermittlung von Kompensations- und Adaptationsstrategien). Das Training kognitiver Funktionen muss immer spezifisch auf das jeweilige Defizit zielen. Oft sind eine psychotherapeutische Begleitung und/oder eine antidepressive Behandlung erforderlich, ebenso begleitende Entspannungsverfahren sowie eine ausreichende Dauer der Therapie.

Die Aufmerksamkeit, insbesondere die Aufmerksamkeitsintensität und -selektivität sowie die Resistenz gegenüber Störreizen, kann PC-gestützt trainiert werden (Sokolov et al. 2018). In einem Cochrane Review (Rosti-Otajärvi & Hämäläinen 2014) ergab sich vor allem infolge der eingeschränkten Vergleichbarkeit der publizierten Studien jedoch nur eine niedrige Evidenz. Von einer Kombination kognitiven Trainings mit neuropsychologischen Rehabilitationsmethoden (z. B. Vermittlung von Kompensationstechniken) scheinen sowohl die Aufmerksamkeit als auch verbale sowie visuelle Gedächtnisleistungen zu profitieren (Rosti-Otajärvi & Hämäläinen 2014). Zum Gedächtnistraining ist die Vermittlung von Lernstrategien (Memotechniken) bei leicht betroffenen Patienten einem rein repetitiven Üben von Lernaufgaben überlegen, ansonsten sind zumeist externe Gedächtnishilfen wie Notizbücher und Erinnerungen erforderlich (Henze et al. 2018). Spezielle PC-gestützte Programme erlauben Übungen zu Wortreihen, Abbildungen und Karten/Routen, Zahlen und Geschichten (z. B. *BrainStim* (Vogt et al. 2008)). In einem Review mit 16 Studien werden vor allem die *Story memory technique* sowie die *Self-generation-Technik* zur Verbesserung der Gedächtnisleistung hervorgehoben (O'Brien et al. 2008).

In einer jüngst publizierten Studie wiesen Patienten nach Erlernen der *Self-generation-Technik* signifikant bessere Gedächtnisleistungen auf (Goverover et al. 2017). Diese Technik geht davon aus, dass Informationen dann besser erinnert werden, wenn sie nicht nur (passiv) gelesen, sondern selbst (aktiv) entwickelt werden.

D.7 Störungen der Sexualität

Definition und funktionelle Bedeutung

Störungen der Sexualität beinhalten bei Frauen vor allem eine verminderte Libido- und Orgasmusfähigkeit bei herabgesetzter Sensibilität im Genitalbereich sowie verminderte Lubrikation oder Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie). Männer leiden an einer verminderten Libido, einer erektilen Dysfunktion (ED) oder einer zu frühen oder fehlenden Ejakulation. Zudem können motorische Defizite (Spastik, Paresen), Blasenfunktionsstörungen, Fatigue und andere MS-Symptome sowie psychische Reaktionen das Sexualeben erschweren.

Sexuelle Störungen treten bei bis zu 50 % aller Betroffenen auf, gelegentlich auch zu Beginn. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen (Marck et al. 2016). Sie schränken nicht nur die Betroffenen selbst ein, sondern führen oft auch zu erheblichen Konflikten in der Partnerschaft.

Notwendige Diagnostik

Gezielte Nachfrage nach sexuellen Störungen, neurologische Anamnese mit Sexualanamnese, Beurteilung der aktuellen Medikation hinsichtlich spezifischer Nebenwirkungen (z. B. Antidepressiva, Benzodiazepine, Neuroleptika, Antikonvulsiva, Clonidin, Betablocker) sowie von einschränkenden Begleitsymptomen (z. B. ausgeprägte Adduktorenspastik, Blaseninfekte, Inkontinenz). Zudem sind gynäkologische, urologische, andrologische, ggf. psychiatrische/psychologische Untersuchungen indiziert, selten dagegen neurophysiologische Untersuchungen (z. B. Pudendus-SSEP, Beckenboden-EMG).

Empfehlung D23 (starker Konsens): Bei Störungen der Sexualität sollen Medikamente, die eine erektile Dysfunktion hervorrufen oder verstärken können, vermieden sowie eine lokale Spastik behandelt werden.

Therapieziel

Besserung des Sexuallebens der MS-Betroffenen und der jeweiligen Partner.

Therapie

Diese umfasst nicht medikamentöse sowie medikamentöse Maßnahmen. Hilfsmittel wie Vakuumpumpen sowie operative Eingriffe (z. B. Penisprothese) spielen heute keine wesentliche Rolle mehr (DGN-Leitlinie *Diagnostik und Therapie der erektilen Dysfunktion* (Haensch et al. 2018)).

Nicht medikamentöse Therapie

Eine zwölfwöchige strukturierte und spezifische Beratung in Verbindung mit weiteren Krankheitsinformationen und einer Anpassung der laufenden Medikation führte in einer nicht kontrollierten Pilotstudie bei neun Ehepaaren (jeweils ein Partner mit MS) jeweils bei beiden Partnern zu einer Verbesserung der Beziehungs- und sexuellen Zufriedenheit und der Kommunikation ($p < 0,01$) (Foley et al. 2001). Ein Beckenbodentraining ohne ($n = 10$) und in Kombination mit Elektrostimulation ($n = 10$) sowie die transkutane Stimulation des N. tibialis (TPTNS, $n = 10$) bewirkten eine Besserung des Muskeltonus und der

Entspannungsfähigkeit sowie ein gesteigertes sexuelles Empfinden (Lúcio et al. 2014).

Empfehlung D24 (Konsens): Partnerschaftskonflikte sollten mittels Beratung und ggf. Gesprächstherapie behandelt werden.

Medikamentöse Therapie

Am häufigsten wurden bislang Therapien der erektilen Dysfunktion (ED) untersucht, insbesondere die Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Inhibitoren Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil (Landt-blom et al. 2006; siehe DGN-Leitlinie *Diagnostik und Therapie der erektilen Dysfunktion*, Haensch et al. 2018). Mit Sildenafil konnte in einer randomisierten, kontrollierten und doppelblinden Studie mit 25-100 mg/d ein signifikant positiver Effekt auf die ED bei Männern mit MS bestätigt werden (Fowler et al. 2005); in einer weiteren Studie mit 50-100 mg/d war der Effekt deutlich geringer (Safarinejad et al. 2009). Für Tadalafil liegen positive Befunde aus einer einfach verblindeten Studie (Francomano et al. 2017) sowie einer nicht kontrollierten offenen Studie (Lombardi et al. 2010) vor. Bei unzureichendem Effekt von PDE-5-Inhibitoren steht entsprechend der DGN-Leitlinie die Behandlung mit Alprostadil als Schwellkörper-Autoinjektionstherapie (SKAT) oder transurethrale Anwendung (MUSE) zur Verfügung (Haensch et al. 2018).

Empfehlung D25 (Konsens): Eine erektile Dysfunktion (ED) soll mit einem Phosphodiesterase-5 (PDE-5)-Inhibitor entsprechend der DGN-Leitlinie *Diagnostik und Therapie der erektilen Dysfunktion* (2018) behandelt werden³⁹.

In einem Review zur Wirkung des synthetischen Steroids Tibolon wurde dessen positiver Effekt auf eine zuvor verringerte Lubrikation und eine daraus resultierende Dyspareunie bestätigt (Davis 2002). Bei MS-bedingter sexueller Dysfunktion war in einer kleineren randomisierten kontrollierten Studie bei MS-Patientinnen bis auf eine verstärkte Lubrikation kein positiver Effekt von Sildenafil nachweisbar (Dasgupta et al. 2004). Mittels Injektionen von Onabotulinumtoxin A (100 Einheiten) in den Blasendetrusor konnte in einer nicht kontrollierten Pilotstudie an 31 MS-Patientinnen mit sexueller Dysfunktion eine signifikante Verbesserung von Libido, Lubrikation und Orgasmus erreicht werden, insbesondere, wenn gleichzeitig eine Harnkontinenz bestand (Giannantoni et al. 2015).

³⁹ nicht zulasten der GKV verordnungsfähig nach Anlage II der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL).

In einem aktuell publizierten Review zu Behandlungsmaßnahmen sexueller Dysfunktionen bei Frauen mit MS wurde festgestellt, dass – bei einer insgesamt sehr geringen Zahl von Studien – Sexualtherapien, Onabotulinumtoxin A, Beckenbodentraining und Hilfsmittel zur vaginalen Stimulation einige Aspekte der weiblichen Sexualität verbessern können, während dies für Sildenafil, Yoga und Achtsamkeitstraining in deutlich geringerem Maß festzustellen ist (Esteve-Rios et al. 2020).

Empfehlung D26 (starker Konsens): Bei verminderter Libido oder Dyspareunie kann die Applikation eines Hormonpräparates, z. B. Tibolon, erwogen werden.⁴⁰

D.8 Neurogene Blasenfunktionsstörungen

Definition und funktionelle Bedeutung

Neurogene Blasenfunktionsstörungen (bzw. neurogene Störungen des unteren Harntrakts) sind sehr häufige Symptome der MS, werden aber aus Scham oft verdrängt bzw. nicht berichtet und gehen mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einher.

Es werden insbesondere unterschieden:

- die Detrusor-Überaktivität: nicht willentliche Detrusorkontraktion in der Füllungsphase der Harnblase mit erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Dranginkontinenz
- die Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie (DSD): Detrusorkontraktion zusammen mit einer Kontraktion der periurethralen Sphinktermuskulatur
- die Blasen-Unteraktivität: hinsichtlich Kraft und/oder Dauer reduzierte Detrusorkontraktion mit unvollständiger Blasenentleerung und verlängerter Miktionszeit

Die Detrusor-Überaktivität und die DSD sind mit > 80 % zusammen die häufigsten dieser Funktionsstörungen, während die schlaffe Blase bei 10–15 % der Patienten vorliegt (Feneberg et al. 2000). Diese Störungen sind urodynamisch zu differenzieren, gehen aber nicht zwangsläufig mit für die jeweilige Störung typischen urologischen Symptomen einher (Haggiag et al. 2017). Es konnte auch gezeigt werden, dass MS-Patienten ohne festzustellende urologische Auffälligkeiten in über 50 % eine

⁴⁰ u. U. Off-label Use.

neurogene Funktionsstörung des unteren Harntrakts aufwiesen (Domurath et al. 2020).

Blasenfunktionsstörungen können zu rezidivierenden Harnwegsinfekten, zu Schlafstörungen durch Nykturie (dadurch Verstärkung einer Fatigue) sowie zu Blasen- und Unterbauschmerzen, dann oft mit Zunahme einer assoziierten Spastik, führen. Auch morphologische Veränderungen des Harntrakts, Nierenschädigungen und Blasenkarzinome können auftreten. Die psychosozialen Krankheitsfolgen sind ebenfalls schwerwiegend: Scham, sozialer Rückzug, eingeschränktes Sexualleben, erhebliche Einschränkung der Lebensqualität.

Notwendige Diagnostik

Gezielte Fragen nach Miktionsproblemen, Miktionstagebuch, (wiederholte) Restharn (RH)-Bestimmungen, Labor (Retentionsparameter, Harnstatus, ggf. Mikrobiologie/Antibiogramm) sowie weitere Diagnostik durch einen Urologen: Uroflowmetrie, Urodynamik (Domurath et al. 2020).

Empfehlung D27 (starker Konsens): Bei allen MS-Patienten soll aktiv nach Blasenfunktionsstörungen gefragt werden. Bei Beschwerden soll ein Miktionstagebuch geführt werden, Restharn-Bestimmungen und ein Labor erfolgen sowie weitere urologische Diagnostik veranlasst werden.

Therapieziele

Verbesserung der Speicherfunktion der Blase (druckarme Speicherphase, möglichst vollständige Entleerung), Normalisierung der Miktionsfrequenz, Wiederherstellung der Kontinenz, Vermeidung von Komplikationen (rezidivierende Harnwegsinfekte, Urosepsis, Schädigung der oberen Harnwege, Nierensteinbildung, eingeschränkte Nierenfunktion) sowie die Verbesserung der Lebensqualität.

Therapie

Die Behandlung neurogener Blasenfunktionsstörungen bei MS erfolgt durch einen in der Inkontinenztherapie ausgewiesenen Urologen bzw. einen Neurourologen, aber in enger Kooperation mit dem behandelnden Neurologen (insbesondere Abstimmung der Medikation). Dieser sollte auch über gängige Behandlungsmöglichkeiten informiert sein.

Basismaßnahmen sind

- die Aufklärung des Patienten über die Symptome der Blasenfunktionsstörungen sowie Komplikationsmöglichkeiten; ausreichende und gleichmäßig verteilte

Trinkmengen, individuell geplante Miktionsintervalle, keine Verzögerung der Miktion (Haensch et al. 2020)

- Miktionskalender und Blasen- bzw. Toilettentraining (Wallace et al. 2004)
- Beratung über evtl. notwendige Hilfsmittel: Einlagen, Tropfenfänger, Windeln sowie externe urinableitende Hilfsmittel wie Kondomurinale, Klebesysteme (derzeit vorwiegend für Männer).

Darüber hinaus stehen nicht medikamentöse, medikamentöse sowie invasive bzw. operative Therapien zur Verfügung (Henze et al. 2018).

Zu den nicht medikamentösen Therapien gehören das Beckenbodentraining ohne oder mit Elektrostimulation (Lúcio et al. 2010 und 2016; Ferreira et al. 2016), die alleinige Elektrostimulation (intraanal, vaginal), das EMG-Biofeedback (TENS-Geräte) sowie die transkutane elektrische Stimulation des N. tibialis am Fußinnenknöchel (TPTNS) (Lúcio et al. 2016; Zecca et al. 2016).

Auch eine strukturierte urologische Rehabilitation mit ausführlicher urologischer Diagnostik (Typ der Blasenfunktionsstörung, Restharnmessung, Urosonographie und Urodynamik), Miktionstagebuch, Flüssigkeitsbilanzierung, Laboruntersuchungen, Blasentraining, Beckenbodentraining, Training der Blasenentleerung, ggf. Training des intermittierenden Selbstkatheterismus (ISK) sowie der Möglichkeiten der Infektionsprophylaxe führen zu einer deutlichen Besserung der Blasenfunktion und der Lebensqualität (Khan et al. 2010).

Nur einige der folgenden Medikamente wurden spezifisch hinsichtlich ihrer Wirkung auf die spastische Blase oder DSD bei MS-Patienten untersucht, sie werden jedoch für diese Indikationen seit Langem schon bei MS-Patienten eingesetzt (Henze et al. 2018):

- Anticholinergika/Antimuskarinika (u. a. Trosipiumchlorid, Tolterodin, Oxybutynin, Darifenacin; cave: Verschlechterung kognitiver Funktionen (Morrow et al. 2018), Obstipation), ggf. selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer bei Belastungsinkontinenz und überaktiver Blase (z. B. Duloxetin, insbesondere bei gleichzeitiger Depression), Cannabinoide bei Dranginkontinenz⁴¹ (weniger Inkontinenzepisoden) (Youssef et al. 2017) oder der selektive β -3-Adrenozeptor-Agonist Mirabegron⁴² zur Behandlung der überaktiven Blase. Bei diesen Therapien sind regelmäßige Kontrollen des Restharns unerlässlich. Die Kombination eines Antimuskarinikums mit Mirabegron ist möglich.
- Alpha-Blocker und Antispastika (Baclofen) zur Hemmung des Blasensphinkters bei Entleerungsstörungen

⁴¹ Off-label Use

⁴² GKV: Festpreisdifferenz zulasten des Patienten

- Desmopressin zur Verringerung der Nykturie/Pollakisurie (intermittierende Therapie). Hierzu liegt ein Review mehrerer positiver kontrollierter Studien an MS-Patienten vor (Bosma et al. 2005). Das Medikament ist – als jeweils einmalige Anwendung – hilfreich bei Aktivitäten außer Haus (Einkauf, Besuch von Kino, Theater, längere Reisestrecken etc.), jedoch nicht als Dauertherapie geeignet. Wichtig ist die strikte Beachtung der Kontraindikationen, insbesondere Herz- und Niereninsuffizienz. Eine Dosis von 20 µg/d intranasal sollte nicht überschritten werden. Für eine kontinuierliche Therapie der Nykturie ist die Evidenz derzeit nicht ausreichend (Phé et al. 2019).
- Antibiotika zur Therapie akuter Harnwegsinfekte. Da häufig *komplizierte* Harnwegsinfekte vorliegen (rezidivierende Infekte, mehrere Erreger, begleitende Immuntherapie), werden eine Erregertestung und eine ausreichend lange Therapie empfohlen (Henze et al. 2018).
- Methionin zur Prophylaxe rezidivierender Harnwegsinfekte – neben gleichzeitiger Vermeidung von Restharn und Dauerharnableitungen. Cranberry-Präparate sind wahrscheinlich nicht ausreichend wirksam (Gallien et al. 2014). Der Wert einer antibiotischen Langzeittherapie ist umstritten. Leider treten selbst nach testgerechter Antibiose häufig Rekolonisierungen auf, vor allem durch körpereigene Keime (insbesondere E. coli) (Wade et al. 2019).

Empfehlung D28 (Konsens): Bei Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie soll diese – insbesondere bei bestehender Begleitmedikation und/oder weiteren MS-Symptomen – mit dem behandelnden Urologen abgestimmt werden, insbesondere anticholinerge und antispastische Medikation, Behandlung von Harnwegsinfekten.

Empfehlung D29 (Konsens): Bei fortbestehender Pollakisurie und Urge-Inkontinenz soll das weitere Procedere mit dem behandelnden Urologen abgesprochen werden oder eine Vorstellung in einer neurourologischen Abteilung erfolgen (intermittierender Selbstkatheterismus, intravesikale Therapien, sakrale Neuromodulation).

Empfehlung D30 (Konsens): Bei therapieresistenter Drangsymptomatik kann eine intermittierende Therapie mit Desmopressin nasal unter strikter Beachtung der Kontraindikationen (Herz- und/oder Niereninsuffizienz)

erfolgen.

Die Wirkung der folgenden invasiven und operativen Maßnahmen wurde ganz überwiegend auch bei MS-Patienten untersucht:

- Der Wert des intermittierenden Selbstkatheterismus (ISK) bei persistierend erhöhtem Restharn (> 100 ml) nach ausführlicher Schulung wurde mehrfach bestätigt und in Leitlinien abgebildet (Fowler et al. 2009; Domurath et al. 2014; Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2020). Voraussetzung ist das Fehlen relevanter Visusstörungen, eingeschränkter Feinmotorik der Arme und Hände und/oder kognitiver Störungen.
- Bei Detrusor-Überaktivität und Unverträglichkeit oraler Anticholinergika sind intravesikale Therapien mit Oxybutynin oder Vanilloiden (Phé et al. 2018) bzw. die Injektion von Botulinumtoxin A in den Blasendetrusor (Schurch & Carda 2014) wirksam, Botulinumtoxin A bei Detrusor-Überaktivität kann auch als First-line-Therapie eingesetzt werden (on-label).
- Die Wirksamkeit der sakralen Neuromodulation bei therapieresistenter überaktiver Blase wurde in mehreren Studien bestätigt (Puccini et al. 2016).
- Die Anlage einer transurethralen oder einer suprapubischen Dauerharnableitung kann zu erheblichen Komplikationen (Infektionen bis hin zur Urosepsis, Harnröhrenstrikturen etc.) führen. Ist eine Dauerableitung unvermeidbar, wird die suprapubische Blasenfistel bevorzugt.
- Der Wert weiterer operativer Verfahren (Sphinkterotomien, Stent-Implantation bei Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie, Autoaugmentation der Blase) kann aufgrund unzureichender Evidenz nicht beurteilt werden (Utomo et al. 2014).

Empfehlung D31 (starker Konsens): Die Indikation zur Harndauerableitung sollte aufgrund potenzieller Komplikationen streng und immer in interdisziplinärer Absprache gestellt werden. Eine suprapubische Ableitung ist einer transurethralen unbedingt vorzuziehen.

Hilfsmittel

Diese stehen vor allem nach Ausschöpfen der vorstehenden Behandlungsmaßnahmen und Persistenz urologischer Symptome, insbesondere Inkontinenz, zur Verfügung. Sie können nach ausführlicher Beratung (am besten durch Urotherapeuten oder Hilfsmittelversorger) eingesetzt werden: Vorlagen,

Tropfenfänger, Windeln, Kondomurinale, Klebesysteme (derzeit vorwiegend für Männer verfügbar).

Eine aktuelle und detaillierte Darstellung mit Angabe von Evidenzgraden der vorstehenden Therapien wurde jüngst publiziert (Henze et al. 2018). Es liegen außerdem mehrere umfangreiche Konsensus-Leitlinien bzw. umfangreiche Reviews zu allen Aspekten der Diagnostik und Therapie MS-bedingter Blasenfunktionsstörungen vor (de Séze et al. 2007; Fowler 2009; de Ridder 2013).

D.9 Neurogene Darmfunktionsstörungen

Definition und funktionelle Bedeutung

Neurogene Darmfunktionsstörungen äußern sich als chronische Obstipation oder Stuhlinkontinenz und sind bei der MS häufig (ca. 50 % Prävalenz im Gesamtverlauf der Erkrankung (Preziosi et al. 2018)). Nicht selten treten beide Symptome gemeinsam auf, und sie sind fast immer mit Blasenfunktionsstörungen assoziiert (Preziosi et al. 2009).

Die chronische Obstipation ist durch erschwerte Stuhlentleerungen über mindestens drei Monate plus zwei der folgenden Symptome gekennzeichnet: weniger als drei Stuhlentleerungen pro Woche; zumeist harter Stuhl, notwendiges Pressen zur Stuhlentleerung, Gefühl unvollständiger Darmentleerung, Notwendigkeit manueller Unterstützung. Ursächlich oder symptomverstärkend sind neben Funktionsstörungen des vegetativen Nervensystems eine Exsikkose, Bewegungsmangel sowie einige Medikamente (u. a. Anticholinergika, Opiode).

Die Stuhlinkontinenz ist nach WHO durch wiederholten unkontrollierten Stuhlabgang definiert. Bei ausgeprägter Obstipation mit großen Stuhlmengen im distalen Kolon und Rektum ist eine reflektorische Dauerrelaxation des inneren Rectumsphinkters mit Überlaufinkontinenz möglich.

Bei chronischer Obstipation besteht die Gefahr sekundärer Schäden (Hämorrhoidenblutung, Divertikulitis, Rektozele). Mögliche Folgen sind Schmerzen, Scham und Frustration, Depression und sozialer Rückzug, eingeschränkte Lebensqualität, Störungen des Sexuallebens sowie bei Inkontinenz erhöhter Pflegeaufwand und eine deutlich erhöhte Gefahr von Dekubitalulzera (Feneberg et al. 2005; Dibley et al. 2017).

Notwendige Diagnostik

Nach Darmfunktionsstörungen muss aktiv gefragt werden, da sie zu den am häufigsten verschwiegenen Symptomen gehören: Häufigkeit, Beschaffenheit oder Auslöser des Stuhlgangs, weitere Darmerkrankungen (z. B. M. Crohn, Colitis

ulcerosa), frühere Therapien/Operationen, Schmerzen, Blähungen etc. Klinisch sind insbesondere der Sphinktertonus, der Analreflex sowie der Hustenreflex bedeutsam. Neurophysiologische Untersuchungen (Sphinkter-EMG, Bulbokavernosus-Reflex, Pudendus-SSEP und Pudendus-NLG) sowie weitere fachärztliche Untersuchungen (Gastroenterologie, Proktologie) können im Einzelfall erforderlich sein.

Therapieziele

Normalisierung der Stuhlgangsfrequenz, Erreichen der Kontinenz; Vermeidung von Komplikationen: (Sub-)Ileus, Dekubitus; Steigerung der Lebensqualität.

Therapie

Zur Behandlung MS-bedingter Darmfunktionsstörungen liegt nur sehr geringe Evidenz durch Studien vor (Preiß & Andresen 2013; Coggrave et al. 2014). So wurde bei MS-Patienten mit Obstipation, Stuhlinkontinenz oder beiden Symptomen die Anwendung von Darmspülungssystemen (transanale Irrigation) untersucht. In einer nicht kontrollierten Studie mit 30 Patienten fanden sich nach sechs Wochen signifikant verbesserte Werte gebräuchlicher Obstipations- und Stuhlinkontinenz-Scores (Preziosi et al. 2012). Dieser Effekt hielt in einer weiteren, ebenfalls nicht kontrollierten Studie über einen Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 40 Monaten an; in dieser Zeit hatten 55 % der Patienten die Therapie fortgeführt (Passananti et al. 2016). Eine kontrollierte Studie zur Wirkung von Colonmassagen bei MS-bedingter Stuhlinkontinenz zeigte einen geringen, nicht signifikanten Vorteil der Verumgruppe (Colonmassage plus Beratung) gegenüber Plazebo (nur Beratung) (McClurg et al. 2018). Die perkutane Stimulation des N. tibialis post. (PPTNS) führte in einer kleinen, nicht kontrollierten Studie bei 79 % der Patienten zu einer deutlichen Verbesserung der Inkontinenz (Sanagapalli et al. 2018). Neben diesen Techniken kommen zahlreiche weitere, nicht medikamentöse Maßnahmen (z. B. Umstellung der Ernährung, Physiotherapie einschl. Beckenbodentraining, Elektrostimulation, Hilfsmittel) sowie Medikamente (zumeist off-label) zum Einsatz, für die allerdings kaum Evidenz aus Studien vorliegt.

Bei medikamentöser Therapie besteht die Gefahr, dass sie – z. B. bei zu hoher Dosierung während der Behandlung einer Obstipation – eine gleichzeitige Inkontinenz verschlechtern. Die genannten Behandlungsmöglichkeiten beruhen auf langjähriger praktischer Erfahrung im Umgang mit neurogenen Darmfunktionsstörungen im Sinne einer Expertenmeinung und sind – zusammen mit den Resultaten der o. g. Studien – nachfolgend zusammengefasst.

Empfehlung D32 (Konsens): Bei neurogenen Darmfunktionsstörungen sind die

folgenden Maßnahmen zu erwägen (Empfehlungsstärken in der Tabelle: A = soll; B = sollte; o = kann).

	Nicht medikamentöse Therapien	Medikamentöse Therapien
bei Obstipation	<p>Ausreichende Flüssigkeit (1,5–2 l täglich) (A), ggf. zusätzlich Fruchtsaft (B). Ballaststoffreiche Mischkost (B). Bewegung, Physiotherapie, Stehständer, fremdkraftbetriebene Beintrainer (A). Beckenbodentraining, Kolonmassage (McClurg 2018) (B), Biofeedback (o). Bei fehlendem Effekt transanale Irrigation (B); manuelle Ausräumung (B), Hebe-/ Senkeinläufe (o).</p>	<p>Bei hartem Stuhl: Lactulose oder Macrogol (cave: zu weicher Stuhl) (A). Zur Rektumentleerung Glycerinzäpfchen, ggf. Klistiere (B), ggf. stimulierende Laxantien alle 3–4 T (o). Bei schmerzhafter Sphinkterspastik Botulinumtoxin (B). Keine Antispastika (B). Bei starkem Meteorismus: Dimeticon (B).</p>
bei Inkontinenz	<p>Individuelle Ernährungsumstellung, keine Reizstoffe wie Kaffee, Alkohol und Kohlensäure, blähende oder darmanregende Nahrungsmittel (B). Vermeidung zu weichen Stuhls (cave: Laxantien bei gleichzeitiger Obstipation) (A). gezieltes regelmäßiges Abführen, z. B. transanale Irrigation (B). Ggf. Beckenbodentraining und/oder Elektrostimulation (PPTNS) (B). Ggf. adäquate Versorgung mit Hilfsmitteln: bei gehfähigen Patienten z. B. intraanale Tampons (A).</p>	<p>Ggf. Loperamid nach jeder Diarrhoe (cave: spätere Obstipation) oder Anticholinergika (z. B. Butylscopolamin, Amitriptylin) (o).</p>

D.10 Augenbewegungsstörungen

Definition und funktionelle Bedeutung

Unter Augenbewegungsstörungen werden hier Störungen der Okulomotorik durch Augenmuskelparesen (vor allem Abduzens-, Okulomotoriusparesen), die internukleäre Ophthalmoplegie (INO) sowie verschiedene Formen des Nystagmus, insbesondere Upbeat-/Downbeat-Nystagmus und Fixationspendelnystagmus (FPN) zusammengefasst. Diese Symptome führen zu Verschwommensehen, Doppelbildern oder Oszillopsien. Bei einem Nystagmus muss ggf. eine kongenitale Ursache abgegrenzt werden, bei Augenmuskelparesen u. a. eine okuläre Myasthenie. Die meisten dieser Symptome können auch bei einem MS-Schub auftreten (dann primär Schubbehandlung: siehe Kapitel A.2.), entwickeln sich aber häufiger erst im Krankheitsverlauf (Henze et al. 2018).

Notwendige Diagnostik

Klinische Untersuchung/Frenzelbrille, ggf. Elektronystagmographie

Therapieziele

Reduktion des Verschwommensehens, der Doppelbilder und Oszillopsien

Therapie

Diese besteht ganz überwiegend aus der medikamentösen Behandlung, für die jedoch keine starke Evidenz besteht (Henze et al. 2018). Beim Fixationspendelnystagmus wurden Memantin, Gabapentin sowie Baclofen untersucht (Averbuch-Heller et al. 1997; Starck et al. 1997 und 2010; Bandini et al. 2010; Thurtell et al. 2010; Thurtell & Leigh 2010). Baclofen ist oft auch beim Upbeat-/Downbeat-Nystagmus hilfreich (3 x 5 mg/d) (Dieterich et al. 1991). Verschiedentlich wurde auch Botulinumtoxin A in die Augenmuskeln injiziert. Relevante Nebenwirkungen wurden diesbezüglich nicht berichtet (Helveston & Pogrebniak 1988; Leigh et al. 1992; Menon und Thaller 2002). Der Einsatz von Aminopyridinen beim Downbeat- und Upbeat-Nystagmus wurde an MS-Patienten bislang nicht systematisch untersucht. Ein Behandlungsversuch bei diesen Nystagmusformen erscheint jedoch – unabhängig von der Ätiologie – sinnvoll (Kalla et al. 2011; Strupp et al. 2017). Die Wirksamkeit der hier genannten medikamentösen Behandlungen ist allerdings oft begrenzt, sodass sie – insbesondere bei stark beeinträchtigenden Symptomen – zunächst jeweils nur über begrenzte Zeit (z. B. sechs bis acht Wochen) eingesetzt werden sollten.

Empfehlung D33 (starker Konsens): Bei erworbenem Nystagmus können Gabapentin (900–1.200 mg/d) und Memantin (40–60 mg/d) probatorisch eingesetzt werden, beim Upbeat-/Downbeat-Nystagmus vorzugsweise Baclofen (3 x 5 mg/d), ggf. auch 4-Aminopyridin (2 x 10 mg).⁴³ Die jeweilige Therapie sollte nach sechs bis acht Wochen überprüft und bei fehlender Wirkung abgesetzt werden. Bei fehlender Wirkung kann auch eine Prismenversorgung erwogen werden.

Auch die Versorgung mit Prismen wurde bei beeinträchtigendem Nystagmus – unabhängig von dessen Ätiologie – vorgeschlagen (Thurtell & Leigh 2010). Patienten mit einer internukleären Ophthalmoplegie und oft ausgeprägten Fehlstellungen ihrer Augen berichten nur selten über Doppelbilder. Eine Therapie ist dann nicht erforderlich. Bei Doppelbildern kann passager das täglich wechselnde Abdecken

⁴³ Alle off-label.

eines Auges oder eine Prismenversorgung hilfreich sein. Nur bei fixierten Fehlstellungen sind ggf. Korrekturoperationen sinnvoll.

Empfehlung D34 (Konsens): Bei störenden Doppelbildern soll ein Therapieversuch durch Abdecken eines Auges in täglichem Seitenwechsel oder eine Prismenversorgung erfolgen.

D.11 Schmerzen

Definition des Symptoms und funktionelle Bedeutung

Schmerzen und Sensibilitätsstörungen sind bei der MS ein häufiges Symptom, dessen Prävalenz mit bis zu 80 % angegeben wird (Foley et al. 2013). Die epidemiologischen Daten streuen jedoch erheblich, da die publizierten Studien in den Definitionen von „Schmerz“ (z. B. muskuloskelettaler Schmerz/neuropathischer Schmerz/jeglicher Schmerz) und „Prävalenz“ (Dauer und Zeitpunkt von Schmerzen, z. B. aktuell/jemals/immer) und in der Patientenselektion (z. B. monozentrisch versus multizentrisch; Verlaufsform, Schwere und Dauer der MS) oft sehr deutliche Unterschiede aufweisen.

Ätiologisch sind bei der MS nozizeptive und neuropathische Schmerzen zu differenzieren (Truini et al. 2013). *Klinisch-phänomenologisch* lassen sich Schmerzen und sensorische Störungen bei der MS unterscheiden in (O'Connor et al. 2008; Pöllmann & Feneberg 2008):

- zentrale neuropathische Schmerzen oder Missempfindungen, kontinuierlich oder intermittierend, deren Ursache in erster Linie in der Grunderkrankung selbst zu suchen ist (Läsionen im somatosensorischen System), z. B. Extremitätenschmerzen, Trigeminusneuralgie, Lhermitte-Zeichen, Augenbewegungsschmerz bei Optikusneuritis
- muskuloskelettale Schmerzen, bei denen entweder eine primäre (z. B. Spastik, schmerzhafte tonische Spasmen) oder eine überwiegend sekundäre oder reaktive Genese (z. B. Rückenschmerzen) anzunehmen ist
- Schmerzen mit ätiologisch unklarem Zusammenhang (z. B. Kopfschmerzerkrankungen)
- Schmerzen als Nebenwirkung der immunmodulatorischen Therapien der MS

Im Vergleich zur nicht an einer MS erkrankten Bevölkerung sind Schmerzen bei MS-Erkrankten häufiger (Jones et al. 2008) und stärker (Svendsen et al. 2003). Zum Zeitpunkt, an dem die Diagnose einer MS erstmals gestellt wird, beträgt die

Punktprävalenz von Schmerzen (jeglicher Art) bereits ca. 20 % (O'Connor et al. 2008). Dauer, Schwere und Verlauf der MS (höherer EDSS und chronisch progrediente Formen) sind wahrscheinliche Risikofaktoren für das Auftreten von Schmerzen (Solaro et al. 2004). Die Prävalenz von neuropathischen Schmerzen ist dabei zu Krankheitsbeginn eher niedrig und nicht nur mit dem EDSS, sondern auch mit der Ausprägung von Fatigue und depressiven Symptomen assoziiert (Heitmann et al. 2016; Heitmann et al. 2020).

Schmerzen bei MS haben einen erheblichen negativen Einfluss auf die Lebensqualität (Svendsen et al. 2005). Zudem besteht therapeutischer Nachholbedarf – Schmerzen oder sensible Missempfindungen bei MS werden von ärztlicher Seite häufig nicht beachtet bzw. nicht ausreichend therapiert (Svendsen et al. 2005; Flachenecker et al. 2008).

Notwendige Diagnostik

Anamnese, Screening- und Ratingtools für die Erfassung chronischer Schmerzen, z. B. *Brief Pain Inventory (BPI)*, *Visuelle Analogskala (VAS)*, *PainDETECT®* (Gürkan & Gürkan 2018).

Therapieziele

Linderung der Schmerzen bzw. unangenehmen sensorischen Missempfindungen, Verbesserung von Lebensqualität sowie Teilhabe und Therapieadhärenz.

Therapie

Studien, die explizit die Behandlung von Schmerzen bei der MS untersuchen und dabei den heutigen Anforderungen an kontrollierte randomisierte Studien genügen, liegen nicht vor. Kleine ältere Studien lassen jedoch den Schluss zu, dass sich die Therapie von Schmerzen bei der MS an den Empfehlungen zur Therapie von Schmerzen im Allgemeinen orientieren kann (Solaro et al. 2010).

Empfehlung D35 (starker Konsens): Die Therapie von Schmerzen bei der MS soll sich daher am WHO-Stufenschema der Schmerztherapie, der *Nationalen Versorgungsleitlinie Nicht-spezifischer Kreuzschmerz*⁴⁴ und an der Leitlinie *Pharmakologische nicht interventionelle Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen*⁴⁵ der DGN orientieren.

⁴⁴ Bundesärztekammer et al. 2017

⁴⁵ Schlereth et al. 2019

Die Verträglichkeit der in der Therapie neuropathischer Schmerzen häufig verwendeten Medikamente ist bei MS-Patienten jedoch häufig schlechter. Natriumkanalblocker (insbesondere Carbamazepin) haben bei der MS nur eine sehr geringe therapeutische Breite. Es kann daher schon bei niedrigen Dosierungen zu einer Verschlechterung der neurologischen Funktionen kommen, die sogar mit einem Schub verwechselt werden kann (Ramsaransing et al. 2000; Solaro et al. 2005).

Die Trigeminalneuralgie bei MS wird nach der aktuellen IHS-Klassifikation als sekundäre Trigeminalneuralgie von der klassischen Trigeminalneuralgie unterschieden; die therapeutischen Optionen sind jedoch die gleichen (s. a. Kapitel D.15. „Paroxysmale Symptome“ dieser Leitlinie).

Einen Sonderfall stellt die Therapie von spastikbedingten Schmerzen dar, da in großen und methodisch hochwertigen Studien zur Therapie der Spastik auch der Schmerz häufig als sekundärer Endpunkt betrachtet wurde und eine Wirksamkeit gezeigt werden konnte.

Empfehlung D36 (starker Konsens): Die Therapie spastikbedingter Schmerzen bei der MS soll sich an den Leitlinienempfehlungen zur Therapie der Spastik in dieser Leitlinie orientieren.

Kopfschmerzerkrankungen, insbesondere die Migräne, treten bei der MS gehäuft auf. Die Therapie der Kopfschmerzen bei MS-Patienten unterscheidet sich jedoch nicht von der allgemeinen Kopfschmerztherapie (Husain et al. 2018).

Empfehlung D37 (starker Konsens): Die Therapie von Kopfschmerzen bei der MS (Akuttherapie und Prophylaxe) soll sich an den DGN-Leitlinien *Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne*⁴⁶ und *Therapie des episodischen und chronischen Kopfschmerzes vom Spannungstyp und anderer chronischer täglicher Kopfschmerzen*⁴⁷ orientieren.

⁴⁶ Diener et al. 2018

⁴⁷ Straube et al. 2014

D.12 Dysarthrie/Dysarthrophonie

Definition und funktionelle Bedeutung

Eine Dysarthrie (Störung der Artikulation durch Paresen und gestörte Koordination der Sprechmuskulatur) bzw. eine Dysarthrophonie (zusätzliche Störung der für das Sprechen erforderlichen Funktionssysteme Atmung, Resonanz und Phonation) führen zu einer oft ausgeprägten Beeinträchtigung der Kommunikationsfähigkeit – bis hin zur Unverständlichkeit und damit erheblichen Einschränkung psychosozialer Kontakte. Abzugrenzen ist die paroxysmale Dysarthrie (s. Kapitel D.15. „Paroxysmale Symptome“ dieser Leitlinie).

Notwendige Diagnostik

Diese erfolgt durch eine logopädische und ggf. phoniatische Untersuchung.

Therapieziele

Bessere Verständlichkeit und Kommunikationsfähigkeit, Vermeidung sozialer Isolation

Therapie

Es kommen insbesondere

- Übungsbehandlungen
- die Versorgung mit Kommunikationsmitteln (bis hin zu elektronischen Kommunikationshilfen – bei entsprechenden kognitiven Fähigkeiten)
- – seltener – medikamentöse und chirurgische Maßnahmen

in Betracht.

Empfehlung D38 (starker Konsens): Logopädische Diagnostik und individuelle Therapie sollen entsprechend der DGN-Leitlinie *Neurogene Sprechstörungen (Dysarthrien)*⁴⁸ erfolgen.

Evidenzbasierte Empfehlungen zu einzelnen Therapien sind derzeit aufgrund fehlender Studien nicht möglich. Trotzdem ist aber wegen der großen Bedeutung einer Dysarthrie für die Lebensqualität der Patienten auf jeden Fall ein individueller Therapieversuch erforderlich. Nur für Fampridin (2 x 10 mg/d) liegen wenige Daten vor: In einer nicht Plazebokontrollierten offenen Studie (n = 50) besserte sich die

⁴⁸ Ackermann et al. 2018

Wortflüssigkeit bei 40 % der behandelten Patienten (auch bei solchen ohne Besserung der Gangparameter) (Magnin 2015), und bei drei Patienten mit einer schweren MS-bedingten Dysarthrie konnte damit die Kommunikationsfähigkeit verbessert werden (Schmidt et al. 2013).

Empfehlung D39 (starker Konsens): Bei ausgeprägter Dysarthrie und unzureichender Besserung durch Logopädie kann ein Behandlungsversuch mit Fampridin⁴⁹ erwogen werden.

Empfehlung D40 (Konsens): Falls durch Übungsbehandlung und medikamentöse Therapie keine ausreichende Kommunikation zu erzielen ist, soll eine Versorgung mit Kommunikationsmitteln einschließlich elektronischer Hilfen (mit intensiver Unterweisung in deren Gebrauch) erfolgen.

D.13 Dysphagie

Definition und funktionelle Bedeutung

Die neurogene Dysphagie betrifft ganz überwiegend die orale und/oder pharyngeale Phase des Schluckakts. Schwerwiegende Komplikationen sind Dehydratation, Malnutrition, Aspiration mit ggf. vital bedrohlicher Aspirationspneumonie, gelegentlich auch nach einer „stillen“ Aspiration durch reduzierte pharyngeale Sensibilität (reflektorisches Abhusten fehlt), außerdem Verlust des Ess- und Trinkgenusses, soziale Isolation, Beeinträchtigung der Selbstversorgung und der Lebensqualität. Die Prävalenz nimmt mit steigendem EDSS sowie zunehmender Krankheitsdauer zu und ist insbesondere bei Hirnstammläsionen hoch (Solaro et al. 2013; Alali et al. 2016 und 2018).

Notwendige Diagnostik

Da vor allem leichtere Schluckstörungen oft nicht wahrgenommen werden, geben die Patienten Symptome in aller Regel erst bei fortgeschrittener Dysphagie an: Verschlucken, Hypersalivation, nasale Regurgitation, „feuchte“ Stimme nach dem Schlucken, wiederholte Notwendigkeit zum Schlucken zur Entleerung des Pharynx, Veränderung der Kopfhaltung beim Schlucken, Steckenbleiben von Nahrung in Hals und Rachen, Husten und Erstickungsanfälle bei der Nahrungsaufnahme, verminderte

⁴⁹ Off-label Use

Nahrungs- oder Trinkmengen, vormalige Fieberschübe oder Pneumonien. Liegen Symptome vor, wird eine entsprechende logopädische Diagnostik eingeleitet.

Empfehlung D41 (starker Konsens): Insbesondere bei zunehmendem EDSS sollen die genannten Dysphagie-Symptome einzeln und *aktiv* abgefragt werden. Bei Bejahung soll eine Dysphagie-Diagnostik (Logopädie; *Fiberoptic-Flexible Endoscopic Evaluation of Swallowing* (FEES)) gemäß der DGN-Leitlinie *Neurogene Dysphagie*⁵⁰ erfolgen.

Therapieziele

Verbesserung der Schluckfunktion, ausreichende Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr, Vermeidung von Aspiration und Aspirationspneumonie, Sicherung der Atemwege. Zudem Verbesserung der sozialen Integration sowie der Lebensqualität durch Wiedererlangen des Ess- und Trinkgenusses.

Therapie

Trotz fehlender MS-spezifischer Evidenz sind funktionelle Übungsbehandlungen ebenso wie die Versorgung mit Hilfsmitteln (z. B. geeignetes Besteck und Trinkgefäße) und der Einsatz geeigneter Kostformen, vor allem die Konsistenz von Speisen und Flüssigkeiten betreffend, wesentlicher Teil der Schlucktherapie. In therapieresistenten Fällen werden außerdem nasoenterale und perkutane gastrale/jejunale Ernährungssonden sowie – als *ultima ratio* – die Tracheotomie mit geblockter Trachealkanüle eingesetzt.

Empfehlung D42 (Konsens): Bei Bestätigung der Dysphagie soll eine Schlucktherapie gemäß der Leitlinie *Neurogene Dysphagie*⁵⁰ der DGN erfolgen.

Auch medikamentöse Maßnahmen sowie Elektrostimulationstechniken wurden untersucht. So konnte in einer offenen, nicht kontrollierten Studie bei 14 MS-Patienten mit schwerer Dysphagie für flüssige und feste Speisen mittels Botulinumtoxin-A-Injektion in den *M. cricopharyngeus* bds.– nach erfolgloser funktioneller Schlucktherapie – bei 10 Patienten die Dysphagie vollständig beseitigt, bei den restlichen verbessert werden. Alle Patienten konnten nach dieser Therapie wieder selbstständig schlucken – im Durchschnitt über 18 Wochen (Restivo et al. 2011). Auch konnte in einer kontrollierten Pilotstudie bei 14 von 14 MS-Patienten mit einer schweren Dysphagie für flüssige und feste Konsistenzen durch eine

⁵⁰ Dziawas et al. 2020

pharyngeale Elektrostimulation eine Verbesserung der Dysphagie über ca. vier Wochen erreicht und durch Wiederholung der Therapie reproduziert werden (Restivo et al. 2013). In einer nicht kontrollierten Studie mit 25 MS-Patienten wurde die Dysphagie bei 15 Patienten nach Elektrostimulation ebenfalls deutlich gebessert (Bogaardt et al. 2009).

Empfehlung D43 (Konsens): Bei nicht ausreichender Wirkung kann eine Elektrostimulation der pharyngealen Muskeln, in schweren Fällen auch ein Therapieversuch mit Botulinumtoxin A⁵¹ in den M. cricopharyngeus bds. erwogen werden

D.14 Depression

Definition und funktionelle Bedeutung

Die Definition depressiver Störungen bei MS entspricht derjenigen der S3-Leitlinie/Nationalen Versorgungsleitlinie Unipolare Depression (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde et al. 2015). Besondere Aufmerksamkeit bzgl. eines erhöhten Suizidrisikos ist zu Beginn der Erkrankung (Diagnosestellung), bei zunehmender Einschränkung der Mobilität sowie unzureichender Krankheitsbewältigung und ausgeprägter Krankheitsverleugnung geboten. Depressive Störungen beeinträchtigen die Lebensqualität zumeist erheblich.

Die Wahrscheinlichkeit einer schweren Depression im Krankheitsverlauf liegt bei bis zu 60 % (Solaro et al. 2018), deutlich seltener sind bipolare Störungen (Murphy et al. 2017). Depressive Erkrankungen haben außerdem Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit aufgrund von Suiziden (Marrie et al. 2018). Nach einer aktuellen Untersuchung liegt deren Häufigkeit mit 3 % aller MS-bedingten Todesfälle allerdings niedriger als früher vermutet (Kalson-Ray et al. 2017).

Notwendige Diagnostik

Eine Depression wird nach DSM-IV und ICD-10 diagnostiziert (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde et al. 2015). Ihr Schweregrad kann mittels ICD-10 sowie verschiedener Skalen beurteilt werden, z. B. der *Hamilton-Depressionsskala* (Hamilton et al. 1960).

⁵¹ Off-label Use

Empfehlung D44 (starker Konsens): Differenzialdiagnostisch sollen Anpassungsstörungen sowie eine MS-bedingte Fatigue von einer depressiven Störung abgegrenzt werden.

Empfehlung D45 (Konsens): Bei depressiven Störungen soll die Behandlung entsprechend den Empfehlungen der *S3-Leitlinie/Nationalen Versorgungsleitlinie Unipolare Depression*⁵² erfolgen.

Therapieziele

Verminderung des Leidensdrucks und Wiederherstellung der Lebensqualität.
Vermeidung sozialen Rückzugs, Verringerung des Suizidrisikos.

Therapie

Die Therapie einer Depression bei MS unterscheidet sich nicht von der Therapie dieser Erkrankung als Primärdiagnose. Die Behandlung beinhaltet

- Beratungen und stützende Gespräche
- medikamentöse Therapien
- verhaltens- und psychotherapeutische Ansätze (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde et al. 2015)

Diese Empfehlungen werden durch ein aktuelles Review zur Wirksamkeit therapeutischer Interventionen bei MS-Patienten mit depressiver Störung gestützt (Fiest et al. 2016), während in einem älteren Cochrane Review noch keine ausreichende Evidenz für Pharmakotherapien festgestellt wurde (Koch et al. 2011). Wahrscheinlich kann auch regelmäßige Bewegungstherapie zur Besserung einer Depression beitragen (Dalgas et al. 2015).

Empfehlung D46 (Konsens): Bei der Behandlung einer depressiven Störung bei MS kann zusätzlich eine regelmäßige Bewegungstherapie empfohlen werden.

Auch wenn ein kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung von Beta-Interferonen und der Entwicklung einer depressiven Störung fraglich ist (Alba Palé et

⁵² Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde et al. 2015

al. 2017; Solaro et al. 2018), deuten einige Daten von Patienten mit einer anamnestischen Depression auf ein erhöhtes Risiko von Depressionen innerhalb der ersten sechs Monate der Beta-Interferon-Therapie hin (Alba Palé et al. 2017). Diesbezüglich wird auch auf das entsprechende Kapitel zur Therapie mit Beta-Interferonen in dieser Leitlinie (Kapitel B.1.) verwiesen.

D.15 Paroxysmale Symptome

Definition und funktionelle Bedeutung

Paroxysmale Symptome äußern sich in kurzen, Sekunden bis mehrere Minuten andauernden, stereotypen, zumeist schmerzhaften Symptomen: Neuralgien (v. a. Trigeminusneuralgie (TN)), Parästhesien, Lhermitte-Zeichen, tonische Spasmen, Dysarthrie, Myoklonien, Uhthoff-Phänomen u. a. (Steinbrecher et al. 2005). Sie treten entweder spontan auf oder werden durch sensorische Reize, Bewegung, Lageänderung oder Hyperventilation getriggert. Ihre Frequenz liegt zwischen einigen wenigen bis zu mehreren Hundert Ereignissen pro Tag. Je nach Art des Symptoms bestehen leichte bis erhebliche funktionelle Beeinträchtigungen.

Die Häufigkeit paroxysmaler Symptome bei MS liegt bei insgesamt 10–20 % (Steinbrecher et al. 2005), die Prävalenz der Trigeminusneuralgie bei etwa 6 % (Putzki et al. 2009). Bei ca. 1 % aller MS-Patienten sind paroxysmale Symptome die Erstmanifestation (Bsteh et al. 2017).

Notwendige Diagnostik

Genaue Anamnese, klinische Untersuchung, ggf. EEG, sowie Symptombeschreibung, ggf. Patiententagebuch.

Therapieziel

Verringerung bzw. möglichst Beseitigung des Symptoms.

Therapie

Die Behandlung paroxysmaler Symptome erfolgt vor allem medikamentös. Eine solche Therapie ist insbesondere bei der Trigeminusneuralgie fast immer erforderlich, bei anderen Symptomen mit milder Ausprägung häufig jedoch nicht. Die Patienten sollten über den Unterschied zu Schüben informiert sein. Beim Auftreten im Rahmen eines MS-Schubs erfolgt primär die akute Schubbehandlung. Bei Auftreten als Uhthoff-Phänomen sind kühlende Maßnahmen häufig wirksam (kalte Getränke/Bäder, ggf. Kühlkleidung).

Trigeminusneuralgie: Zur Behandlung stehen Carbamazepin, Oxcarbazepin, Lamotrigin, Pregabalin, Gabapentin und Topiramid zur Verfügung. Phenytoin wird bei schwerer Trigeminusneuralgie intravenös rasch aufgesättigt, gilt ansonsten aber ebenso wie das Prostaglandin-E1-Analogon Misoprostol und die Antiarrhythmika Mexiletin und Lidocain als Reservemedikament (Solaro & Messmer Uccelli 2010).

Auch Kombinationstherapien sind möglich und sollten vor Einsatz der Reservemedikamente ausgeschöpft sein. Die bessere Wirksamkeit von Carbamazepin plus Lamotrigin im Falle unzureichender Wirkung von Carbamazepin (CBZ) allein gilt als belegt (Sindrup et al. 2002). Bei Patienten mit starken Nebenwirkungen durch CBZ war auch die Kombination von Pregabalin und Lamotrigin in einer kleinen offenen Studie bei 5 von 5 Patienten erfolgreich (Solaro et al. 2018). Zur Wirkung von Cannabinoiden bei Trigeminusneuralgie wurde bislang lediglich eine positive Kasuistik publiziert (Gajofatto et al. 2016).

Empfehlung D47 (starker Konsens): Die Therapie der Trigeminusneuralgie soll mit Carbamazepin oder anderen Antikonvulsiva, zunächst als Monotherapie, bei unzureichender Wirkung auch in Kombination erfolgen.

Empfehlung D48 (Konsens): Bei weiter therapiereisistenter Trigeminusneuralgie kann ein Versuch mit Misoprostol oder Mexiletin erfolgen.⁵³

Bei der Aufklärung über potenzielle Nebenwirkungen ist zu beachten, dass Carbamazepin zu einer Zunahme bereits bestehender MS-Symptome führen kann (Ramsaransing et al. 2000). Eine Trigeminusneuralgie sowie weitere paroxysmale Symptome können durch die gleichzeitige Gabe von Fampridin aktiviert werden (Birnbäum et al. 2014; Thaera et al. 2014).

Invasive Therapien sind lediglich bei der medikamentös therapierefraktären Trigeminusneuralgie angezeigt. Als operative Interventionen stehen perkutane Verfahren (Thermokoagulation des N. trigeminus im Ganglion Gasseri, Glycerolinstillation in das Cavum Meckeli/Glyzerinrhizolyse, Ballonkompression), die stereotaktische Radiochirurgie und die mikrochirurgische Rhizotomie zur Verfügung. Die Ergebnisse operativer Interventionen sind bei MS-Patienten schlechter als bei der idiopathischen Trigeminusneuralgie. Bei 50 % der operierten Patienten kam es innerhalb von zwei Jahren zu einem Rezidiv, sodass weitere Operationen erforderlich wurden (Zakrzewska et al. 2018).

⁵³ beides Off-label Use

Empfehlung D49 (Konsens): Bei medikamentös therapieresistenter Trigeminusneuralgie können perkutane operative Verfahren oder die Radiochirurgie, bei eindeutigem Gefäß-Nervenkontakt die mikrovaskuläre Dekompression erwogen werden.

Weitere paroxysmale Symptome

Bislang wurden nur wenige, ausschließlich offene unkontrollierte Studien bei unterschiedlichen schmerzhaften paroxysmalen Symptomen publiziert. Hierin konnten mit Carbamazepin (Espir et al. 1970), Gabapentin (Yetimalar et al. 2004), Pregabalin (Solaro et al. 2009) und Oxcarbazepin (Solaro et al. 2007) sowie auch Mexiletin und Lidocain (Sakurai et al. 1999) jeweils die Attackenfrequenz sowie die Schmerzintensität reduziert werden.

Studien zu ausschließlich *tonischen Spasmen (paroxysmale Dystonie/Hirnstammanfälle)* fehlen. Üblicherweise werden, wie bei der Trigeminusneuralgie, Antiepileptika eingesetzt, u. a. Carbamazepin und Levetiracetam (Ciampi et al. 2017). Positive Verläufe wurden auch bei Behandlung mit Acetazolamid mitgeteilt (u. a. Hsieh et al. 2013). Eine Behandlung der *paroxysmalen Dysarthrie* mit Carbamazepin ist erfahrungsgemäß erfolgreich (Expertenmeinung); auch mit Lamotrigin und Levetiracetam wurden positive Verläufe berichtet (Valentino et al. 2011; Goodwin et al. 2016).

Empfehlung D50 (starker Konsens): Bei anderen paroxysmalen Symptomen können die genannten Antikonvulsiva ebenfalls eingesetzt werden.

D.16 Epileptische Anfälle

Definition und funktionelle Bedeutung

Epileptische Anfälle jeder Art treten bei MS etwas häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung (Calabrese 2018), auch als Initialsymptom der Erkrankung sowie während eines MS-Schubs. Differenzialdiagnostisch müssen paroxysmale Symptome abgegrenzt werden, insbesondere paroxysmale Dystonien. Hinsichtlich der Diagnostik und rechtlicher Fragen sei auf die S1-Leitlinie *Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter* der DGN verwiesen (Elger et al. 2017).

Therapieziele

Möglichst vollständige Anfallsfreiheit; Vermeidung therapiebedingter unerwünschter Arzneimittelwirkungen wie kognitive Störungen, Gewichtszunahme, Sedierung, erhöhte Sturzgefahr etc.

Therapie

Tritt ein epileptischer Anfall im Rahmen eines MS-Schubes auf, ist die alleinige Schubtherapie mit Methylprednisolon i. v. zumeist ausreichend (Spatt et al. 2001). Darüber hinaus ergeben sich keine MS-spezifischen Therapieempfehlungen (Expertenmeinung). Auch liegen keine spezifischen Therapiestudien zur Epilepsie bei MS vor. Die Therapie folgt daher der S1-Leitlinie *Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter* (Elger et al. 2017) und der S2k-Leitlinie *Status epilepticus im Erwachsenenalter* (Rosenow et al. 2020) der DGN. Aufgrund relativ häufiger Nebenwirkungen bis hin zur Imitierung eines MS-Schubes ist insbesondere Carbamazepin allerdings problematisch (Ramsaransing et al. 2000; Solaro et al. 2005). Umgekehrt ist bei einem bestehenden Risiko für das Auftreten epileptischer Anfälle die Anwendung von Fampridin kontraindiziert.

Empfehlung D51 (starker Konsens): Die Therapie epileptischer Anfälle bei MS soll entsprechend den Empfehlungen der DGN-Leitlinien *Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter*⁵⁴ und *Status epilepticus im Erwachsenenalter*⁵⁵ erfolgen. Es sollte allerdings Carbamazepin möglichst vermieden werden.

D.17 Multimodale Rehabilitation

Definition und Indikationen

Mit einer multimodalen Rehabilitation wird eine Verbesserung der Teilhabe (Partizipation) im täglichen Leben, nicht allein eine Verbesserung einzelner Symptome, angestrebt. „Multimodal“ bedeutet die gleichzeitige Durchführung unterschiedlicher Behandlungsmethoden innerhalb einer mehrwöchigen Behandlung: Physiotherapie, Ergotherapie, Bewegungs- und Trainingstherapie, Sprechtherapie, kognitive und psychologische Therapie, Entspannungstherapien, Techniken zur Krankheitsbewältigung, aktivierend therapeutische Pflege zur Förderung der Alltagskompetenzen, Schulung und Information, ggf. weitere. Die Rehabilitation erfolgt – abhängig vom Ausmaß bestehender Beeinträchtigungen und den Reha-

⁵⁴ Elger et al. 2017

⁵⁵ Rosenow et al. 2020

Zielen – ambulant oder stationär in entsprechenden Reha-Einrichtungen (Henze et al. 2018). Insbesondere bei komplexer Symptomatik und/oder Begleiterkrankungen, Notwendigkeit rascher Diagnostik und/oder parenteraler/intrathekaler Therapien ist auch die Behandlung in einer der MS-Fachkliniken möglich, in denen zusätzlich multimodale funktionelle Therapien durchgeführt werden (MS-Komplexbehandlung).

Notwendige Diagnostik

Strukturierte Feststellung bestehender Beeinträchtigungen entsprechend der *International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF bzw. Brief ICF Core Set for MS)* (Coenen et al. 2011) unter Verwendung verschiedener Skalen, z. B. *Barthel-Index*, *Functional Independence Measure (FIM)*, symptombezogener Skalen.

Therapieziele

Verbesserung oder Beseitigung von Beeinträchtigungen der Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL), ebenso Vermeidung drohender Beeinträchtigungen bei den ATL sowie bei der Teilhabe am beruflichen und gesellschaftlichen Leben. Zudem Förderung der Selbstständigkeit und der persönlichen Mobilität, Erhalt bzw. Verbesserung der sozialen Einbindung (Familie, soziales Umfeld, Beruf) und der Lebensqualität sowie Verminderung der Betreuungsintensität.

Therapie

Eine stationäre oder ambulante Rehabilitation einschließlich Physiotherapie über drei bis sechs Wochen ist einer Therapie ohne rehabilitative Maßnahmen hinsichtlich einer Reduktion der Behinderung, der mentalen Lebensqualität und der Mobilität signifikant überlegen, während sich auf Symptomebene keine Veränderung ergibt (Khan et al. 2008). Auch die Häufigkeit von Stürzen kann nach Einschätzung der Patienten und ihrer Betreuer verringert werden (Wiles et al. 2001). Die Effekte der Therapie halten bis zu zwölf Monate an (Khan et al. 2008).

Im aktuellsten systematischen Review wurden insgesamt 39 frühere Reviews ausgewertet (Khan & Amatya 2017). Hiernach besteht eine „starke“ Evidenz für Physiotherapie hinsichtlich verbesserter Aktivitäten und Teilhabe. „Moderate“ Evidenz besteht für eine multimodale Rehabilitation hinsichtlich längerfristiger Verbesserungen von Aktivitäten und Teilhabe, für die kognitive Verhaltenstherapie zur Behandlung der MS-bezogenen Depression sowie für strukturierte Informationen hinsichtlich vermehrten Patientenwissens. „Begrenzte“ Evidenz wurde für psychologische Therapie und das Management einzelner Symptome hinsichtlich eines besseren Outcomes festgestellt. In einem früheren Review dieser Autoren hatten sich nicht nur klare Hinweise auf einen raschen Zugewinn von Aktivitäten und Teilhabe durch eine mehrwöchige stationäre Rehabilitation, sondern auch für länger

anhaltende Verbesserungen der Lebensqualität durch langfristige Programme ergeben (Khan et al. 2011). Zu ähnlichen Ergebnissen kommen die Autoren eines von Khan und Amatya (2017) nicht eingeschlossenen Reviews (Haselkorn et al. 2015). In einer aktuellen kontrollierten Studie konnte nachgewiesen werden, dass mittels vierwöchiger stationärer multimodaler Rehabilitation die krankheitsbezogene Lebensqualität von MS-Patienten (EDSS \leq 7,5) über mindestens sechs Monate verbessert werden kann; als Kontrollen dienten Patienten auf einer Warteliste (Boesen et al. 2018).

Die Durchführung aussagekräftiger Studien zur Wirksamkeit multimodaler Rehabilitation ist aufgrund der unterschiedlichen Beeinträchtigungen der Patienten, der daraus resultierenden unterschiedlichen Behandlungsprogramme sowie methodischer Probleme (u. a. Kontrollgruppen, „Verblindung“) erschwert. Daher ist die Evidenz für eine Wirksamkeit der Rehabilitation formal noch mäßig. Insbesondere die mittlerweile publizierten Metaanalysen belegen die positiven Effekte der multimodalen Rehabilitation aber zunehmend (u. a. Khan & Amatya 2017). Neben Patienten mit schubförmiger MS profitieren auch solche mit progredientem Verlauf (Freeman et al. 1997; Kidd & Thompson 1997). Mit relevanten Nebenwirkungen/Komplikationen ist nicht zu rechnen (Expertenmeinung). Nach einer zumeist 2- bis 3-wöchigen Komplextherapie (OPS 8-559, s. o.) kann sich insbesondere die Mobilität, vor allem bei Patienten mit einem EDSS zwischen 6 und 8, verbessern (Ecker et al. 2013; Haupts et al. 2013).

Empfehlung D52 (starker Konsens): Eine Rehabilitation soll in folgenden Situationen angeboten werden:

- (1) bei persistierender, funktionell bedeutsamer Beeinträchtigung nach einem Schub
- (2) bei im Verlauf drohendem Verlust wichtiger Funktionen und/oder von Selbstständigkeit und/oder erheblicher Zunahme körperlicher/psychosomatisch bedingter Funktionsstörungen
- (3) bei drohendem Verlust der sozialen und/oder beruflichen Integration
- (4) bei funktionell gering Betroffenen mit der Zielsetzung der Krankheitsbewältigung und Psychoedukation
- (5) bei schwerstbehinderten Patienten mit klar definierten Therapiezielen und der Notwendigkeit interdisziplinären Vorgehens

Empfehlung D53 (Konsens): Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Beeinträchtigung, insbesondere auch Einschränkung der Mobilität, sollte eine stationäre Rehabilitation durchgeführt werden.

Empfehlung D54 (Konsens): Bei noch ausreichend mobilen Patienten mit geringen funktionellen Einschränkungen soll eine regelmäßige funktionelle Therapie im ambulanten Setting erfolgen.

Empfehlung D55 (starker Konsens): Eine Behandlung in MS-Fachkliniken kann erfolgen, wenn komplexe Beschwerdebilder und/oder Komorbiditäten eine zeitnahe Diagnostik und/oder weitergehende medizinische Interventionen (z. B. parenterale/intrathekale Therapieformen) mit begleitender intensiver multimodaler Therapie notwendig machen.

D.18 Palliativmedizinische Versorgung

Definition und Indikation

Gegenstand der Palliativmedizin ist die aktive, ganzheitliche Behandlung von Patienten mit einer progredienten, fortgeschrittenen MS in einem Stadium, in dem keine kurative Behandlung mehr zur Verfügung steht und die Beherrschung von erheblich beeinträchtigenden Symptomen und Beschwerden, von psychologischen, sozialen und spirituellen Problemen höchste Priorität besitzt. Die Palliativversorgung bei MS ist damit nicht allein im Rahmen des Sterbeprozesses, sondern auch bei nicht absehbarem Lebensende indiziert (Basedow-Rajwicz & Koehler 2015; Solari et al. 2020).

Es handelt sich dabei ganz überwiegend um Patienten mit ausgeprägten funktionellen Einschränkungen: Spastik und Paresen, Dysphagie, Dysarthrie, starken Schmerzen, Depression/Verzweiflung und erheblichen sozialen Restriktionen sowie kognitiven Einschränkungen. Daher ist auch der EDSS allein zur Einschätzung der Notwendigkeit einer Palliativversorgung nicht ausreichend; vielmehr sind zusätzlich Instrumente zur Feststellung emotionaler, seelischer und spiritueller Bedürfnisse wichtig (Strupp et al. 2016). Das umfasst außerdem die Betreuung der Angehörigen (Giordano et al. 2016; Köpke et al. 2019). Eine Palliativversorgung kann ambulant oder stationär erfolgen. Zu Beginn werden realistische Behandlungsziele mit den Patienten

und ihren Angehörigen festgelegt. Beim Vorliegen relevanter kognitiver Defizite empfiehlt sich die frühzeitige, individuelle Dokumentation entsprechender Willensäußerungen (Patientenverfügung, Betreuungsverfügung, Vorsorgevollmacht).

Notwendige Diagnostik

Diese ist symptomorientiert, wobei die subjektiven Angaben des Patienten entscheidend sind (z. B. Luftnot trotz normaler Blutgasanalyse); ggf. Messung der Lebensqualität.

Therapieziele

Diese sind jeweils symptomorientiert. Hauptziel ist das Erreichen einer möglichst guten Lebensqualität für Patienten und ihre Angehörigen.

Therapie

Bezüglich der o. g. Symptome und deren Behandlung sei auf die 2020 publizierte Leitlinie der European Academy of Neurology (EAN) (Solari et al. 2020), auf die Empfehlungen der hier vorliegenden Leitlinie (Kapitel D) sowie (vor allem bezüglich nicht MS-spezifischer Symptome, z. B. Atemnot, Appetitmangel, Übelkeit) auf diejenigen der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) (Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin 2016 und 2020) verwiesen.

Empfehlung D56 (starker Konsens): Die Palliativversorgung soll nach den Kriterien der EAN-Leitlinie zur Palliativmedizin der MS sowie der hier vorliegenden Leitlinie zur Therapie einzelner MS-Symptome, bei MS-unabhängigen Symptomen und hinsichtlich psychologischer, sozialer und spiritueller Probleme (unter Einbezug der Angehörigen) der Leitlinie der DGP⁵⁶ erfolgen.

Die Behandlung erfolgt im multiprofessionellen Team. Diesem Team gehören – je nach Erfordernis – Hausarzt, Neurologe/Nervenarzt, Urologe, Schmerztherapeut, Pflegekräfte, Physio- und Ergotherapeut, Sozialarbeiter, Psychologe, Logopäde, Seelsorger, ggf. Selbsthilfegruppe an. Darüber hinaus sind die Angehörigen ebenfalls einzubeziehen.

⁵⁶ Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin 2020

Abbildung D1: Standardisierte Checkliste zur Symptomabfrage

Symptom	Ja / Nein	Therapie	Kommentar
Mobilitätseinschränkungen / Paresen			
Spastik / nächtliche Spasmen			
Ataxie / Tremor			
Feinmotorikstörung			
Gleichgewichtsstörung			
Fatigue			
Schlafstörungen			
Uhthoff-Phänomen			
Kognitive Störungen			
Depression			
Blasenentleerungsstörung			
Imperativer Harndrang / Inkontinenz			
Darmfunktionsstörung			
Sexualfunktionsstörung			
Sonstige vegetative Störung			
Sensibilitätsstörung			
Schmerzen / Parästhesien			
Visusstörung			
Okulomotorikstörung			
Dysarthrie			
Dysphagie			
Epileptische Anfälle			
Sonstige Paroxysmen			
Sonstiges			

E Verwandte Krankheitsbilder: NMOSD, MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen

E.1 Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD)

E.1.1 Diagnose, Differenzialdiagnose, Prognose

Definition und Epidemiologie

Die Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) mit bevorzugter Beteiligung von N. opticus, Hirnstamm und Rückenmark sind eine der wichtigsten Differenzialdiagnosen der MS, bei allerdings deutlich seltenerem Auftreten (ca. 1 : 100 NMOSD versus MS in Europa). In Deutschland sind schätzungsweise 1.500 bis 2.000 Menschen erkrankt. Frauen sind sehr viel häufiger als Männer betroffen (ca. 9 : 1) (Jarius et al. 2012). Der Erkrankungsbeginn zwischen dem 30. und dem 40. Lebensjahr erfolgt im Median ca. eine Dekade später als bei der MS; eine Erstmanifestation im Kindesalter oder im hohen Alter kommt jedoch vor. Mindestens 90 % der Patienten haben einen schubförmigen Verlauf (Jarius et al. 2012), wobei scheinbar monophasische Verläufe wahrscheinlich zu einem großen Teil einer zu kurzen Beobachtungsdauer geschuldet sind. Chronisch progrediente Verlaufsformen sind allenfalls eine Rarität und sollten immer an der Richtigkeit der Diagnose Zweifel aufkommen lassen.

Pathognomonisch für die NMOSD sind IgG-Autoantikörper, die sich gegen den Wasserkanal Aquaporin-4 (AQP4) auf Astrozyten richten. Abhängig von den angewendeten diagnostischen Kriterien, dem Assay und der untersuchten Kohorte gelingt in ca. 80 % der Nachweis von AQP4-IgG-Antikörpern im Serum (Jarius et al. 2012; Waters et al. 2012; Jarius et al. 2020).

In den letzten Jahren wurden zudem AQP4-IgG-Antikörper-negative Patientenkohorten mit einem klinischen oder magnetresonanztomographischen „NMOSD-Phänotyp“ beschrieben, bei denen Autoantikörper gegen MOG (Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein) im Serum nachgewiesen werden konnten (siehe Kapitel E.2. „MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen“).

Verlauf und Prognose

In Kohortenstudien um die Jahrtausendwende wurden sehr schwere Verläufe und eine hohe Mortalität (insbesondere infolge aufsteigender zervikaler Myelitiden) berichtet (Wingerchuk et al. 1999 und 2003). Diese Untersuchungen stammen allerdings aus der Ära vor der Entdeckung des AQP4-IgG-AK, der als Biomarker

sowohl eine frühere Diagnose und Therapie als auch eine sichere diagnostische Zuordnung auch milderer Verläufe zulässt.

Aus aktuelleren Kohorten werden entsprechend deutlich niedrigere Mortalitätsraten berichtet (Jarius et al. 2012; Mealy et al. 2018). Bezüglich bleibender Behinderung wurde in der 2012 publizierte deutsche Kohorte nach einer Krankheitsdauer von gut sechs Jahren ein medianer EDSS von 5,0 beobachtet (Jarius et al. 2012).

Persistierende neurologische Defizite sind bei NMOSD im Wesentlichen die Folge inkomplett remittierter Schübe. Behinderung ist bei der NMOSD im Gegensatz zur MS daher stark mit der Schubhäufigkeit assoziiert (Palace et al. 2019). Nach einem durchgemachten Schub ist insbesondere bei AQP4-IgG-AK-seropositiven Patienten im ersten Jahr von einem hohen Rezidivrisiko auszugehen (Jarius et al. 2012; Weinshenker et al. 2006), wobei die Schübe häufig in Clustern auftreten (Akaishi et al. 2019).

Abklärung, Diagnose und Differenzialdiagnose

An NMOSD denken lassen sollten insbesondere folgende Symptome und Befunde: langstreckige transverse Myelitis über drei oder mehr Wirbelkörpersegmente (LETM: „longitudinally extensive transverse myelitis“); ein- oder beidseitige schwere Optikusneuritis mit erheblichem bis vollständigem Visusverlust; schlechtes Ansprechen/inkomplette Remission eines Schubes auf Glukokortikoid-Pulstherapie; Zwischenhirnsyndrome mit Störungen des Bewusstseins; Hirnstammsymptome, insbesondere bei unstillbarem Erbrechen und/oder Schluckauf. Neuropathische Schmerzen sind häufig und typisch.

Empfehlung E1 (starker Konsens): Die differenzialdiagnostische Abklärung einer NMOSD soll neben der kranialen und spinalen MRT-Bildgebung eine Liquorpunktion und serologische Antikörperdiagnostik beinhalten.

In der MRT des Myelons ist dieses im Akutstadium einer NMOSD-bedingten Myelitis oft ödematös aufgetrieben, zentral nekrotisch und zeigt häufig eine fleckförmige, eher zentromedulläre Kontrastmittelaufnahme. In der longitudinalen Ausdehnung weniger als drei Wirbelkörpersegmente messende Läsionen schließen eine NMOSD nicht aus. Nach abgelaufener Myelitis zeigt sich in selber Lokalisation eine Atrophie.

Auch die zerebrale MRT kann Läsionen zeigen, die für eine NMOSD charakteristisch sind, insbesondere im Bereich der Nervi optici, des Hirnstamms oder periependymal (Kim et al. 2015). Auch eine MRT mit MS-typischen Läsionen schließt das Vorliegen einer NMOSD nicht aus. Kortikale Läsionen sind bei NMOSD allerdings nicht

beschrieben, und in der hochauflösenden MRT finden sich auch keine zentralen Venen innerhalb der Läsionen (Cortese et al. 2018). Als spezielle MRT-Untersuchungstechnik ist die sogenannte DIR („double inversion recovery“) insbesondere hilfreich, um bei NMOSD-bedingten Optikusneuritiden langstreckige Veränderungen nachzuweisen, die bis in das Chiasma reichen können.

Im Liquor findet sich im Schub häufig eine Pleozytose, die in der Regel milde ausgeprägt ist, nicht selten jedoch auch > 50 Leukozyten/μl betragen kann. Liquorspezifische oligoklonale Banden sind selten oder nur transient (Jarius et al. 2010).

Eine routinemäßige Testung auf AQP4-IgG-AK in jedem Verdachtsfall einer chronisch-entzündlichen ZNS-Erkrankung ist nicht sinnvoll, da bei geringer Prätestwahrscheinlichkeit das Risiko falsch positiver Befunde hoch ist (Wingerchuk et al. 2015).

Empfehlung E2 (Konsens): Die Testung auf AQP4-IgG-AK soll nur bei einer für eine NMOSD typischen klinischen Konstellation vorgenommen werden.

Zellbasierte Assays sind anderen Testverfahren (z. B. ELISA) hinsichtlich Sensitivität und vor allem Spezifität überlegen. Die Testung auf AQP4-IgG-AK im Liquor bringt keine diagnostischen Zusatzinformationen (Majed et al. 2016).

Empfehlung E3 (starker Konsens): Bei der Testung auf AQP4-IgG-AK sollen zellbasierte Verfahren verwendet werden.

Empfehlung E4 (Konsens): Bei negativem Testergebnis für AQP4-IgG-AK und weiter bestehendem klinischem Verdacht bzw. ungeklärter Diagnose sollte in einem anderem Labor und/oder mit einem anderen zellbasierten Testverfahren und/oder zu einem anderen Zeitpunkt die Testung im Serum wiederholt werden. Es sollte auch die ergänzende Untersuchung auf MOG-AK erwogen werden.

Abbildung E1: Diagnostische Kriterien der NMOSD (International Panel for NMO Diagnosis (IPND) 2015) (Wingerchuk et al. 2015)

Diagnostische Kriterien für NMOSD mit AQP4-IgG-AK:

1. mind. eines der 6 Kernsymptome (s. Kasten 1)
2. AQP4-IgG-AK pos. (Untersuchung in einem zellbasierten Assay (CBA))
3. Ausschluss von Differenzialdiagnosen

Diagnostische Kriterien für NMOSD ohne AQP4-IgG-AK oder bei unbekanntem AK-Status:

1. mind. zwei der 6 Kernsymptome (s. Kasten 1) infolge eines oder mehrerer Schübe und alle drei der folgenden Voraussetzungen:
 - mind. eines der Kernsymptome Optikusneuritis oder langstreckige Myelitis oder Area-postrema-Syndrom
 - räumliche Dissemination in der MRT (= mind. zwei Lokalisationen der Kernsymptome)
 - erfüllte MRT-Zusatzkriterien (s. Kasten 2)
2. AQP4-IgG-AK negativ oder unbekannt
3. Ausschluss von *Differenzialdiagnosen*

Kasten 1: Kernsymptome

- Optikusneuritis
- akute Myelitis
- akutes Area-postrema-Syndrom (Schluckauf oder Übelkeit und Erbrechen ohne anderweitige Erklärung)
- akutes Hirnstammsyndrom
- symptomatische Narkolepsie oder akutes dienzephalies Syndrom mit NMOSD-typischer dienzephaler MRT-Läsion (periependymal 3. Ventrikel/ Thalamus/Hypothalamus)
- symptomatisches zerebrales Syndrom mit NMOSD-typischer cerebraler MRT-Läsion (konfluierend subkortikal, periependymal Seitenventrikel, Corpus callosum, kortikospinaler Trakt)

Kasten 2 MRT-Zusatzkriterien für NMOSD ohne AQP4-IgG-AK oder bei unbekanntem AK-Status

- akute Optikusneuritis: N. opticus in der MRT über mind. die Hälfte seiner Länge T2-hyperintens oder KM-aufnehmend oder mit Beteiligung des Chiasmas oder cMRT unauffällig oder nur unspez. Läsionen
- akute Myelitis: über mind. drei Wirbelkörpersegmente reichende akute Myelitis (longitudinale extensive transverse Myelitis (LETM)) oder über mind. drei Wirbelkörpersegmente reichende Atrophie bei Zustand nach Myelitis
- Area-postrema-Syndrom: Läsion dorsale Medulla/Area postrema
- Hirnstammsyndrom: periependymale Hirnstammläsion 4. Ventrikel

Sehnerven, Rückenmark und Hirnstamm sind auch Prädilektionsstellen entzündlicher Prozesse im Rahmen einer MOG-AK-assoziierten Erkrankung (siehe Kapitel E.2. „MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen“), sodass eine ergänzende Testung dieser Antikörper bei den Patienten sinnvoll ist, bei denen sich keine AQP4-IgG-AK nachweisen lassen.

Kollagenosen stellen zum einen eine relevante Differenzialdiagnose für NMOSD ohne Nachweis von AQP4-IgG-AK dar. Zum anderen besteht häufig, zumindest laborchemisch, mitunter aber auch klinisch, bei AQP4-IgG-AK-positiven NMOSD ein Overlap mit Kollagenosen (Pittock et al. 2008; Iyer et al. 2014).

Empfehlung E5 (starker Konsens): Bei der Einordnung einer NMOSD soll eine Untersuchung auf antinukleäre Antikörper (ANA, ggf. mit Differenzierung; Doppelstrang-DNA-Antikörper) erfolgen.

Empfehlung E6 (starker Konsens): Die Diagnosestellung einer NMOSD soll gemäß der 2015 publizierten IPND-Kriterien⁵⁷ (Wingerchuk et al. 2015) erfolgen und eine Kategorisierung in „NMOSD mit AQP4-IgG-AK“ oder „NMOSD ohne AQP4-IgG-AK“ vorgenommen werden. Die Kategorie „unbekannter AK-Status“ soll vermieden werden.

Bei der Diagnosestellung sind neben dem AQP4-IgG-Antikörperstatus die für NMOSD charakteristischen MRT-Befunde im Gehirn, an den Sehnerven und im Rückenmark sowie mögliche Warnsignale, die gegen das Vorliegen einer NMOSD sprechen, zu berücksichtigen. Diese Warnsignale sind insbesondere vor Diagnose einer „NMOSD ohne AQP4-IgG-AK“ zu beachten.

Als Warnsignale, die auf mögliche Differenzialdiagnosen (DD) der NMOSD hinweisen, gelten (nach Wingerchuk et al. 2015):

Klinische und Labor-Warnsignale:

- progrediente, von Schüben unabhängige Verschlechterung (DD u. a. MS)
- sehr schneller Beginn der Schubsymptomatik (weniger als vier Stunden bis zum Maximum: DD z. B. spinale Ischämie), anhaltende Verschlechterung der Schubsymptomatik über mehr als vier Wochen (DD z. B. Sarkoidose, Tumoren)

⁵⁷ siehe Abbildung E1

- partielle transverse Myelitis, vor allem bei longitudinaler Ausdehnung von weniger als drei Wirbelkörpersegmenten (DD u. a. MS)

„Red flags“ Begleiterkrankungen:

- vorbekannte Sarkoidose, Tumorleiden, chronische Infektionen (z. B. HIV, Lues), Kollagenosen (z. B. SLE, Sjögren-Syndrom)

„Red flags“ in der Bildgebung:

- MS-typische Läsionen (u. a. „Dawson fingers“ oder kortikale Läsionen)
- meningeale Kontrastmittelaufnahme (DD z. B. Sarkoidose, Meningeosis)
- Läsionen mit unveränderter Kontrastmittelaufnahme über einen Zeitraum von mehr als drei Monaten

E.1.2 Schubtherapie

Die Schubtherapie der NMOSD lehnt sich grundsätzlich an die Therapieprinzipien der Schubtherapie der MS an. Zum Einsatz kommen die hochdosierte intravenöse Behandlung mit Glukokortikoiden und Aphereseverfahren (Plasmapherese/Immunadsorption). Es gibt gute Evidenz, dass die frühe Behandlung eines NMOSD-Schubs entscheidend für das Therapieansprechen ist; bereits wenige Tage Verzögerung vermindern das therapeutische Ansprechen (Bonnar et al. 2018; Kleiter et al. 2016 und 2018).

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

Die Wirksamkeit einer hochdosierten intravenösen Steroidtherapie (an fünf aufeinanderfolgenden Tagen je 1.000 mg/d Methylprednisolon) konnte in mehreren Fallserien und Kohortenuntersuchungen gezeigt werden (Kleiter et al. 2016; Nakamura et al. 2010; Yamasaki et al. 2016). Daten zum Nutzen einer oralen Ausschleichphase mit Steroiden liegen nicht vor. Zur Rezidivprophylaxe ist es jedoch gängige Praxis, eine orale Ausschleichphase anzuschließen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

E.1.3 Langzeittherapie

E.1.3.1 Allgemeines zur Immuntherapie bei NMOSD

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

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

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

Da je nach Immuntherapie mit einer Wirklatenz von bis zu einigen Monaten zu rechnen ist, wird in der Anfangsphase eine orale Steroidtherapie beibehalten.

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

Bis 2019 basierten die Empfehlungen zur Behandlung der NMOSD auf prospektiven und retrospektiven Fallserien, Expertenmeinung sowie Fallberichten und schlossen in der Regel AQP4-IgG-AK-positive und -negative Patienten ein. In den letzten 15 Jahren wurde neben Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil (MMF) vor allem der monoklonale Anti-CD20-Antikörper Rituximab angewendet. Auswertungen des deutschlandweiten NMOSD-Registers der Neuromyelitis-optica-Studiengruppe (NEMOS) zeigten dabei positive Effekte von Rituximab und Azathioprin auf den Erkrankungsverlauf der NMOSD (Stellmann et al. 2017), und auch für MMF liegen Daten vor (Huang et al. 2018).

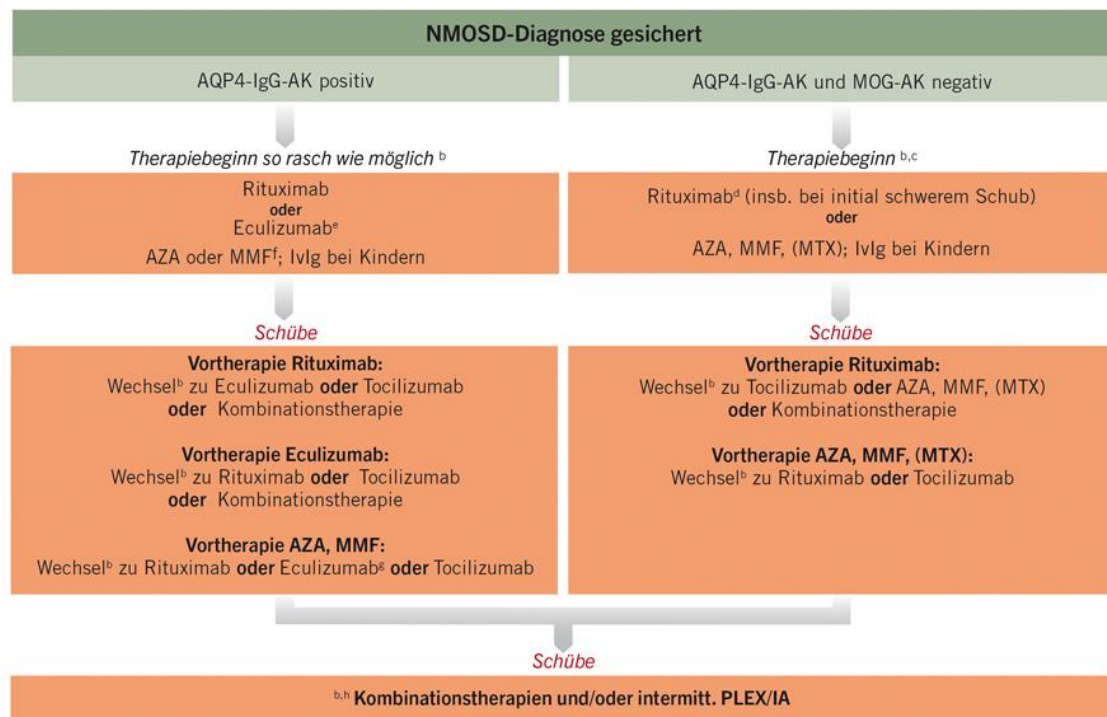
Außerdem gibt es Fallserien und eine offene randomisierte Phase-II-Studie (Vergleichsstudie mit Azathioprin) zum Einsatz des – gegen Interleukin-6 gerichteten – monoklonalen Antikörpers Tocilizumab in der Therapie der therapierefraktären oder hochaktiven NMOSD (Araki et al. 2014; Ringelstein et al. 2015; Zhang et al. 2020), die positive Effekte mit Reduktion von Schüben bei der NMOSD gezeigt haben, sodass Tocilizumab in den letzten Jahren zunehmend bei der NMOSD eingesetzt wurde.

Diese Therapien (Rituximab, Azathioprin, MMF und Tocilizumab) sind jedoch alle „off-label“, und es liegen zu diesen Medikamenten im direkten Vergleich der Wirksamkeit untereinander keine Daten aus randomisiert-doppelblinden Studien vor.

2019/2020 wurden nun erstmals vier randomisiert-kontrollierte, doppelblinde Multizentren-Studien publiziert, in denen die drei neuen Substanzen Eculizumab (ein Komplementinhibitor), Inebilizumab (MEDI-551; ein gegen CD-19 gerichteter, B-Zell-depletierender Antikörper) und Satralizumab (SA 237; ein weiterentwickelter Antikörper gegen den Interleukin-6-Rezeptor) als Mono- oder Add-on-Therapie zu einer bestehenden Immunsuppression (siehe Tabelle E1) gegen Plazebo verglichen worden sind (Cree et al. 2019; Pittock et al. 2019; Traboulsee et al. 2020; Yamamura et al. 2019). Die Einschlusskriterien und Studiendesigns waren dabei leicht unterschiedlich (siehe Tabelle E1), und es wurden entweder ausschließlich oder

überwiegend AQP4-IgG-AK-positive Patienten rekrutiert. Die Patienten mussten in allen Studien Krankheitsaktivität in Form von Schüben in den zwei Jahren vor Studieneinschluss aufweisen.

Abbildung E2: NMOSD-Langzeittherapie^a



^a bis auf Eculizumab sind alle Therapien off-label

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

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

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

^e zugelassen ab dem zweiten Schub

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

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

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

In allen Studien wurde der primäre Endpunkt erreicht, und in Deutschland wurde im August 2019 Eculizumab als erste Therapie zur Behandlung der AQP4-IgG-AK-positiven NMOSD mit schubförmigem Krankheitsverlauf zugelassen. In der Schweiz sind inzwischen Eculizumab und Satralizumab für die Behandlung der AQP4-IgG-AK-positiven NMOSD zugelassen, und nur in den USA stehen bereits alle drei

Medikamente zur Verfügung (Stand: Feb. 2021). Die Langzeiterfahrungen zu allen neuen Medikamenten aus den Studien zur NMOSD sind noch begrenzt.

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

E.1.3.2 Azathioprin

Wirkmechanismus und Anwendung

Azathioprin ist ein Purinanalogen, das als Antimetabolit wirkt. Es blockiert die Synthese von RNA und DNA, wovon insbesondere sich schnell teilende Immunzellen betroffen sind.

Wirksamkeit

Zu Azathioprin gibt es eine prospektive Kohortenstudie sowie mehrere retrospektive Studien, die eine Wirksamkeit mit Reduktion von Schüben und Stabilisierung des EDSS bei Patienten mit NMOSD zeigen (Mandler et al. 1998; Bichuetti et al. 2010; Costanzi et al. 2011; Elson et al. 2014; Bichuetti et al. 2019; Espiritu & Pasco 2019; Luo et al. 2020). Auch in einer randomisierten offenen Vergleichsstudie mit Rituximab führte die Behandlung mit Azathioprin zu einer signifikanten Reduktion der Schubrate gegenüber dem der Studie vorausgehenden Zeitraum (Nikoo et al. 2017).

Azathioprin wird in einer Dosis von 2,5–3 mg/kg/KG/d per os angewendet; Dosisfindungsstudien zu Azathioprin in der Indikation NMOSD gibt es jedoch nicht. Auch die Zeit bis zum vollen Wirkungseintritt ist nicht bekannt. Daher wird Azathioprin in den ersten vier bis sechs Monaten mit einem oralen Steroid kombiniert (z. B. im 1. Monat Prednisolon 20–30 mg/d, 2.–3. Monat 10–20 mg/d) (Mandler et al. 1998; Bichuetti et al. 2010; Costanzi et al. 2011; Elson et al. 2014).

Adhärenz/Akzeptanz/Persistenz

Kontrollierte Studien zur Adhärenz, Akzeptanz und Persistenz von Azathioprin bei NMOSD liegen nicht vor.

E.1.3.3 Mycophenolat-Mofetil

Wirkmechanismus und Anwendung

Mycophenolat-Mofetil (MMF) wird im Körper in Mycophenolsäure (MPA) umgewandelt. MPA ist ein selektiver, nicht kompetitiver und reversibler Hemmer der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH), der die Synthese der Guanin-enthaltenden Nukleotide (Guanosin) und somit die Proliferation von T- und B-Lymphozyten hemmt.

Die Therapie mit MMF wird mit 2 x 500 mg/d begonnen und dann auf insgesamt 2 x 1 g/d per os gesteigert. Dosislimitierend kann eine Lymphopenie sein. Dosisfindungsstudien zu MMF in der Indikation NMOSD gibt es nicht. Auch die Zeit bis zum vollen Wirkungseintritt ist nicht bekannt. Daher wird MMF über die ersten Monate mit einem oralen Steroid kombiniert (z. B. im ersten Monat Prednisolon 20–30 mg/d, 2.–3. Monat 10–20 mg/d) (Huh et al. 2014; Montcuquet et al. 2017).

Wirksamkeit

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

Nebenwirkungen und Risiken

Häufige Nebenwirkungen sind gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Colitis, Erhöhung der Leberwerte), vermehrte Infektionen und Blutbildveränderungen (Leukopenie, Lymphopenie, Anämie, Thrombozytopenie). Hinsichtlich Blutbildveränderungen und hepatobiliären Nebenwirkungen gilt MMF jedoch als besser verträglich als Azathioprin.

Bei einer Langzeittherapie muss auf das erhöhte kanzerogene Risiko hingewiesen werden (Hautkrebs, Lymphome). Kontrazeption mit sicherer Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen sind unter Therapie aufgrund der Teratogenität und Genotoxizität zwingend.

Adhärenz/Akzeptanz/Persistenz

Kontrollierte Studien zur Adhärenz, Akzeptanz und Persistenz von MMF bei NMOSD liegen nicht vor.

E.1.3.4 Rituximab

Wirkmechanismus und Anwendung

Rituximab ist ein chimärer monoklonaler Antikörper, der zur Depletion zirkulierender CD20+-Zellen führt. Neben dem Originator MabThera® stehen inzwischen mehrere Biosimilars zur Verfügung; Äquivalenzstudien zu den einzelnen Präparaten in der Indikation NMOSD gibt es nicht.

Zwei Therapieschemata sind gebräuchlich. Häufiger als das onkologische Dosierungsschema (Induktion mit 375 mg/m² KOF Rituximab i. v. in Woche 0, 1, 2, und 3) wird inzwischen das rheumatologische Schema eingesetzt (Induktion mit je 1.000 mg i. v. in Woche 0 und 2). Zur Vermeidung von infusionsbedingten Nebenwirkungen wird vor jeder Infusion eine Prämedikation (Antipyretikum, Antihistaminikum und Prednisolon) verabreicht. In der Anfangsphase einer Rituximab-Therapie sind Schübe beschrieben, die möglicherweise durch eine zwei bis drei Monate überlappende orale Steroidtherapie vermieden werden können (Perumal et al. 2015; Collongues et al. 2016; Maillart et al. 2018).

Nach der Induktion wird die Gabe von Rituximab entweder fix alle sechs Monate oder nach Wiederauftreten von CD19/CD20-positiven Zellen im peripheren Blut wiederholt (jeweils einmal 500–1.000 mg oder 375 mg/m² KOF), wobei es zur Intervalldauer und auch zu den Dosierungen keine kontrollierten Studien gibt. Ob im Langzeitverlauf auch niedrigere Dosen von Rituximab wirksam sind, ist ebenfalls noch nicht ausreichend untersucht.

Wirksamkeit

Seit 2005 konnten mehrere Fallserien, retrospektive Analysen und offene prospektive Kohortenstudien eine Reduktion der Schubrate durch Rituximab bei NMOSD belegen (Mealy et al. 2014; Damato et al. 2016; Nikoo et al. 2017; Stellmann et al. 2017; Cabre et al. 2018). Dies wird auch durch eine erste Metaanalyse zur Behandlung mit Rituximab bei NMOSD gestützt, in die insgesamt 25 Studien eingeschlossen wurden. In diesem Kollektiv führte die Rituximab-Behandlung zu einer Reduktion der mittleren jährlichen Schubrate um 0,79 und zu einer signifikanten Verbesserung des mittleren EDSS um 0,64 (Damato et al. 2016). In der Mehrzahl dieser Studien erhielten die Patienten Rituximab erst als Second-Line-Therapie und waren häufig mit einer oder mehreren Therapien vorbehandelt.

Eine rezente randomisierte und doppelblinde Plazebokontrollierte Studie aus Japan mit 38 AQP4-IgG-AK-positiven Patienten ergab keine Schübe bei den mit Rituximab behandelten Patienten im Vergleich zu Plazebo und somit deutlich positive Therapieeffekte durch Rituximab (Tahara et al. 2020).

Es liegen retrospektive Fallserien und Beobachtungsstudien vor, die anhaltende Therapieeffekte und ein bislang günstiges Nebenwirkungsprofil bei Langzeittherapie mit Rituximab von bis zu zehn Jahren mit anhaltender B-Zell-Depletion bei NMOSD und bei Patienten mit rheumatoider Arthritis zeigen (Pellkofer et al. 2011; Kim et al. 2013; van Vollenhofen et al. 2015).

Randomisierte und verblindete Vergleichsstudien zwischen Rituximab und anderen bei der NMOSD angewendeten Substanzen gibt es nicht, allerdings eine randomisierte offene prospektive Vergleichsstudie zwischen Rituximab und Azathioprin, die eine Überlegenheit von Rituximab nach einem Jahr gezeigt hat (Nikoo et al. 2017). Retrospektive Fallserien und Beobachtungen weisen ebenfalls auf eine überlegene Wirksamkeit von Rituximab gegenüber anderen Immuntherapeutika hin (z. B. Jeong et al. 2016).

Nebenwirkungen und Risiken

Neben den häufigen infusionsassoziierten Nebenwirkungen sind Infektionen, v. a. Harnwegsinfekte oder bronchopulmonale Infekte, als häufig beschrieben. Im Verlauf einer langjährigen Therapie kann eine Hypogammaglobulinämie auftreten, die mit vermehrten und z. T. schweren Infektionen einhergehen kann und ggf. mit Immunglobulinen substituiert werden muss (Besada et al. 2014; van Vollenhoven et al. 2015; Barmettler et al. 2018; Marcinnò et al. 2018). Selten kann es zu anhaltenden Leukopenien, Neutropenien („late-onset“ neutropenia LON) (Plate et al. 2014) und einem posterioren reversiblen Enzephalopathiesyndrom (PRES) kommen (Sánchez-Carteyron et al. 2010). Grundsätzlich muss unter CD20-depletierenden Therapien auf Hepatitis-B-Reaktivierungen und opportunistische Infektionen geachtet werden; chronische bzw. latente Infektionen und Immundefekte sollten im Vorfeld ausgeschlossen werden. Bislang gibt es keine berichtete progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) bei Patienten mit NMOSD unter Monotherapie mit Rituximab.

Adhärenz/Akzeptanz/Persistenz

Kontrollierte Studien zur Adhärenz, Akzeptanz und Persistenz von Rituximab bei NMOSD liegen nicht vor.

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

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

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

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

E.1.3.5 Eculizumab

Wirkmechanismus und Anwendung

Eculizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der an das humane Komplementprotein C5 bindet und die Aktivierung des terminalen Komplements hemmt. Eculizumab wurde initial zur Behandlung der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) zugelassen; Nachzulassungen erfolgten für das atypische hämolytisch-urämische Syndrom (aHUS) und die Behandlung der therapierefraktären generalisierten Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper-positiven Myasthenia gravis. Im Juli 2019 wurde Eculizumab schließlich zur Behandlung der AQP4-IgG-AK-positiven NMOSD mit *schubförmigem* Krankheitsverlauf (also ab dem zweiten Erkrankungsschub) zugelassen. Eculizumab wird als intravenöse Infusion verabreicht, beginnend mit einer vierwöchigen Induktionsphase (900 mg Eculizumab einmal wöchentlich), an die sich die Erhaltungsphase (1.200 mg Eculizumab in Woche 5 und dann alle 14 ± 2 Tage) anschließt. Eine Prämedikation ist nicht notwendig.

Wirksamkeit

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

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

In der Phase-II-Studie traten nach Beenden der Therapie mit Eculizumab bei den Patienten wieder vermehrt Schübe auf (Pittock et al. 2013). Das Beenden einer zusätzlichen immunsuppressiven Therapie unter Eculizumab-Therapie bei der NMOSD ist bislang nicht untersucht, daher kann ein erneutes Auftreten von Krankheitsaktivität nach Reduktion oder Absetzen einer immunsuppressiven Co-Medikation nicht sicher ausgeschlossen werden.

Nebenwirkungen und Risiken

Akute Infusionsnebenwirkungen einschl. Anaphylaxie können auftreten, sind aber selten. Eine häufige Nebenwirkung ist das Auftreten von Kopfschmerzen. In den Studien wurden häufig Infektionen der oberen Atemwege beobachtet. Wichtigstes Risiko ist das Auftreten von schweren Infektionen, insbesondere durch bekapselte Bakterien, wie z. B. *Neisseria meningitidis* und *Neisseria gonorrhoeae*. Es wurde über Fälle von schwerwiegenden bzw. tödlich verlaufenden Meningokokken- sowie Aspergillus-Infektionen bei mit Eculizumab behandelten Patienten mit aHUS und PNH berichtet.

Adhärenz/Akzeptanz/Persistenz

Eindeutige Aussagen zur Frage der Akzeptanz und Adhärenz können aufgrund der fehlenden Langzeitdaten bisher nicht gemacht werden. In der Phase-III-Studie beendeten 17 % ($n = 16$) im Eculizumab-Arm und 6 % ($n = 3$) im Plazebo-Arm (entspricht 9,3 versus 5,6 Patienten pro 100 Patientenjahre) vorzeitig die Studie. Weitere Analysen zur Therapieadhärenz außerhalb von Studien liegen nicht vor. In Hinblick auf die Akzeptanz der Therapie bei Patienten und behandelnden Neurologen spielen

vor allem die aufwendige Gabe des Medikaments (Infusionen alle zwei Wochen) und die extrem hohen Therapiekosten (Jahrestherapiekosten > 500.000 Euro) eine Rolle.

Empfehlung E21 (starker Konsens): Eculizumab sollte bei Patienten mit AQP4-IgG-AK-positiver schubförmiger⁵⁸ NMOSD nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung unter Einbeziehung von Krankheitsaktivität und möglichen Therapiealternativen eingesetzt werden. Insbesondere vorbehandelte NMOSD-Patienten mit anhaltender Schubaktivität können mit Eculizumab behandelt werden.

E.1.3.6 Andere Therapien/therapierefraktäre NMOSD

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

E.1.3.6.1 Tocilizumab

Wirkmechanismus und Anwendung

Tocilizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen den Interleukin-6-Rezeptor und führt zu einer Blockade des IL6-Signalwegs. Es ist in der Rheumatologie für verschiedene Erkrankungen als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat zugelassen und subkutan und i. v. anwendbar. Die positiven Erfahrungen mit Tocilizumab haben u. a. zur Entwicklung von Satralizumab in der Indikation NMOSD geführt.

Bei der NMOSD wird Tocilizumab in der Regel i. v. in einer Dosis von 8 mg/kg KG alle vier Wochen angewendet, wobei es auch positive Daten zur subkutanen Anwendung von Tocilizumab (wie in der Rheumatologie eingesetzt) bei der NMOSD gibt (Lotan et al. 2019; Rigal et al. 2020). Mit einem Wirkungseintritt ist nach vier bis acht Wochen zu rechnen.

Wirksamkeit

Es gibt Fallserien und eine offene randomisierte Phase-II-Studie als Vergleichsstudie mit Azathioprin (TANGO-Studie) zum Einsatz des monoklonalen Antikörpers Tocilizumab in der Therapie der therapierefraktären oder hochaktiven NMOSD (Araki

⁵⁸ d. h. ab dem zweiten Schub

et al. 2014; Ringelstein et al. 2015; Zhang et al. 2020). In der in China durchgeführten nicht verblindeten, aber randomisierten TANGO-Studie war die Mehrheit der Patienten (80 %) AQP4-IgG-AK positiv, und Patienten hatten unter Tocilizumab (14 %) signifikant weniger Schübe als unter Azathioprin (47 %). Dieser Effekt war bei Patienten mit zusätzlichen Autoimmunerkrankungen stärker als bei Patienten ohne zusätzliche Autoimmunerkrankungen (Zhang et al. 2020).

Nebenwirkungen und Risiken

Häufige Nebenwirkungen sind vermehrte Infektionen und eine Erhöhung der Blutfettwerte. Es können auch Blutbildveränderungen (Leukopenie, Lymphopenie, Anämie, Thrombozytopenie) und eine Erhöhung der Leberenzyme auftreten. Bei Patienten mit einer Divertikulitis in der Vorgeschichte sollte die Behandlung nur nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen. Unter Therapie muss insbesondere auf klinische Zeichen von Infekten geachtet werden, da der Anstieg von Akute-Phase-Proteinen (z. B. CRP) abgeschwächt wird.

E.1.3.6.2 Kombinationstherapien und intermittierende Apherese

Bei therapierefraktärer NMOSD werden Kombinationen von Azathioprin, MMF, Rituximab oder Methotrexat mit langfristig oralen Steroiden oder auch Rituximab oder Tocilizumab mit Methotrexat (wie in der Rheumatologie) eingesetzt. Bei Kombinationstherapien muss explizit über erhöhte Risiken von opportunistischen Infektionen einschließlich einer PML aufgeklärt werden, und es sollte eine Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie-Prophylaxe erwogen werden.

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

Empfehlung E22 (Konsens): Bei anhaltenden Schüben⁵⁹ kann eine Kombinationstherapie oder die Therapie mit Tocilizumab erwogen werden. Bei weiteren Erkrankungsschüben kann eine intermittierende Apheresetherapie erfolgen.

E.1.3.6.3 Immunglobuline

In einzelnen Fallberichten wurde eine Schubratenreduktion durch hochdosierte intravenöse Immunglobuline (Ivlg) beschrieben (Okada et al. 2007; Viswanathan et al. 2015). Dabei wird in Anlehnung an andere neuroimmunologische Erkrankungen mit

⁵⁹ trotz ausreichend langer und ausreichend dosierter Vorbehandlung mit Rituximab oder Eculizumab

Immunglobulinen einmal monatlich in hohen Dosen (0,4–1g/kg KG/Monat i. v.) therapiert (Fazekas et al. 2008; Eftimov et al. 2013).

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

E.1.3.6.4 Mitoxantron, Methotrexat und Cyclophosphamid

Für Mitoxantron konnten positive Effekte und eine Stabilisierung des Erkrankungsverlaufs bei Patienten mit NMOSD gezeigt werden (Kim et al. 2011; Cabre et al. 2013). Zu Nebenwirkungen unter Mitoxantrontherapie siehe Kapitel B „Immuntherapeutika“ dieser Leitlinie.

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

In einigen Fallserien konnten positive Effekte von Methotrexat, meist in Kombination mit zusätzlich niedrig dosierten oralen Steroiden, auf den Erkrankungsverlauf der NMOSD gezeigt werden (Kitley et al. 2013; Ramanathan et al. 2014).

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

Cyclophosphamid ist keine Therapiealternative in der Behandlung der NMOSD; einzelne Berichte zeigen eine nicht ausreichende Wirksamkeit (Bichueti et al. 2012).

E.1.3.7 Ungeeignete Therapien bei NMOSD

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

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

E.1.3.8 Dauer der Immuntherapie bei NMOSD

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

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

Tabelle E1: Studien zur Immuntherapie der NMOSD

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppen	Patienten-Charakteristika	Endpunkt Schübe/Progression	Anmerkungen
Nikoo ¹	Phase II/III <ul style="list-style-type: none"> 12 Monate (+)	<u>Rituximab vs. Azathioprin</u> 1:1-Randomisierung 68 NMOSD-Patienten <ul style="list-style-type: none"> ✓ Rituximab n = 33 (13 AQP4-IgG-AK-pos) ✓ Azathioprin n = 35 (20 AQP4-IgG-AK-pos) 	<ul style="list-style-type: none"> AQP4-IgG-AK-positive und -negative NMOSD^a Alter 18 bis 50 Jahre EDSS ≤ 7,0 	primärer Endpunkt: Schubrate in beiden Gruppen nach 12 Monaten <u>Schubratenreduktion</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Rituximab: 1.30 auf 0.21 ✓ Azathioprin: 1 auf 0.51 Gruppenvergleich p < 0,001 <u>Progression:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ sign. Reduktion des mittleren EDSS in beiden Gruppen 	<ul style="list-style-type: none"> monozentrische, offene, randomisierte Studie 86 Patienten wurden eingeschlossen; nur 68 Patienten verblieben bis zum Ende in der Studie
PREVENT ²	Phase III ^b <ul style="list-style-type: none"> Time-to-event-Design (Ziel: 24 Schübe) OLE nach Schub/Ende der Hauptstudie (+++)	<u>Eculizumab-Monotherapie oder add-on^b</u> 2 : 1-Randomisierung 143 NMOSD Patienten <ul style="list-style-type: none"> ✓ Eculizumab n = 96 ✓ Plazebo n = 47 	<ul style="list-style-type: none"> AQP4-IgG-AK-positive NMOSD^c Alter ≥ 18 Jahre 2 Schübe in letzten 12 Mo. oder 3 in letzten 24 Mo., davon 1 im letzten Jahr EDSS ≤ 7,0 	primärer Endpunkt: Auftreten eines Schubs <u>Schubrisiko:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Eculizumab: 3/96 (3%) ✓ Plazebo: 20/47 (43%) HR 0,06, 95 % CI 0,02–0,20 <u>Progression:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ kein sign. Effekt auf mittleren EDSS 	<ul style="list-style-type: none"> frühzeitig gestoppt nach 23 Schubereignissen 24 % ohne zusätzliche immunsuppressive Therapie; 32 % ≥ 3 Monate zuvor mit Rituximab behandelt 1 Todesfall bei einem Patienten mit Eculizumab (pulmonal bei Empyem)

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppen	Patienten-Charakteristika	Endpunkt Schübe/Progression	Anmerkungen
N-MOMentum ³	Phase II/III ^d <ul style="list-style-type: none"> Time-to-event-Design (Ziel: 67 Schübe) OLE nach Schub/ Ende der Hauptstudie <p>(+++)</p>	<u>Inebilizumab Monotherapie</u> 3:1-Randomisierung: 231 NMOSD-Patienten: ✓ Inebilizumab n = 174 (161 AQP4-IgG-AK-pos) ✓ Plazebo n = 56 (52 AQP4-IgG-AK-pos)	<ul style="list-style-type: none"> AQP4-IgG-AK-positive und -negative NMOSD^e Alter ≥18 Jahre 1 Schub in letzten 12 Mo. oder 2 in letzten 24 Mo. EDSS ≤ 8.0 	<p>primärer Endpunkt: Auftreten eines Schubs</p> <p><u>Schubrisiko:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Inebilizumab 21/174 (12 %) ✓ Plazebo 22/56 (39 %) HR 0,272, 95 % CI 0,15–0,496 <p><u>Progression:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ sign. seltener EDSS-Verschlechterung unter Inebilizumab 	<ul style="list-style-type: none"> frühzeitig gestoppt nach 43 Schubereignissen fast alle Patienten hatten immunsuppr. Vortherapie 2 Todesfälle in der offenen OLE (resp. Insuffizienz, unklare große Läsion zerebral)
SAkuraSky ⁴	Phase III ^f <ul style="list-style-type: none"> Time-to-event-Design (Ziel 26 Schübe) OLE nach Schub/ Ende der Hauptstudie <p>(+++)</p>	<u>Satralizumab add-on^f</u> 1:1-Randomisierung 83 NMOSD-Patienten: ✓ Satralizumab n = 41 (27 AQP4-IgG-AK-pos) ✓ Plazebo n = 42 (28 AQP4-IgG-AK-pos)	<ul style="list-style-type: none"> AQP4-IgG-AK-positive und (max. 30%) -negative NMOSD^g Alter 12 bis 74 Jahre 2 Schübe in letzten 24 Mo. einer davon im letzten Jahr EDSS ≤ 6,5 	<p>Primärer Endpunkt: Auftreten eines Schubs</p> <p><u>Schubrisiko:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Satralizumab 8/41 (20 %) ✓ Plazebo 18/42 (43 %) ✓ HR 0,38, 95% CI 0,16–0,88 <p><u>Progression:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ kein sign. Effekt auf mittleren EDSS 	<ul style="list-style-type: none"> Schubrisiko war in der Subgruppe der AQP4-IgG-AK-negativen Patienten nicht sign. Reduziert (Gruppengröße allerdings zu klein für eine belastbare Aussage)
SakuraStar ⁵	Phase III ^h <ul style="list-style-type: none"> Time-to-event-Design (Ziel: 44 Schübe) OLE nach Schub / Ende der Hauptstudie <p>(+++)</p>	<u>Satralizumab Monotherapie</u> 2:1-Randomisierung 95 NMOSD Patienten: ✓ Satralizumab n = 63 (41 AQP4-IgG-AK-pos) ✓ Plazebo 32 (23 AQP4-IgG-AK-pos)	<ul style="list-style-type: none"> AQP4-IgG-AK-positive und (max. 30%) -negative NMOSDⁱ Alter 18 bis 74 Jahre ≥ 1 Schub in letzten 12 Mo. EDSS ≤ 6,5 	<p>Primärer Endpunkt: Auftreten eines Schubs</p> <p><u>Schubrisiko:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Satralizumab 19/63 (30 %) ✓ Plazebo 16/32 (50 %) HR 0,45, 95 % CI 0,23–0,89 <p><u>Progression:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ kein sign. Effekt auf mittleren EDSS 	<ul style="list-style-type: none"> Schubrisiko war in der Subgruppe der AQP4-IgG-AK-negativen Patienten nicht sign. Reduziert (Gruppengröße allerdings zu klein für eine belastbare Aussage)

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

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

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

Nikoo et al.:^a Wingerchuk 2015 Kriterien

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

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

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

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

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

TANGO:^l während Eindosierung 3–6 Monate begleitende Immunsuppression erlaubt; ¹²Wingerchuk 2015 Kriterien

Referenzen:

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

E.2 MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen

E.2.1 Diagnose, Differenzialdiagnose, Prognose

Definition

Immunglobulin-G-(IgG)-Antikörper mit Spezifität für konformationelle Epitope des humanen Volllängen-Myelin-Oligodendrozyten-Glykoproteins (MOG-IgG) kennzeichnen eine eigenständige Krankheitsentität (auch MOG-Enzephalomyelitis (MOG-EM) genannt, engl. MOG encephalomyelitis oder MOG antibody-associated autoimmune disorders (MOG-AD)). Diese nimmt bei Erwachsenen mehrheitlich einen schubförmigen und bei Kindern häufiger einen monophasischen Verlauf. Das klinische und radiologische Spektrum überlappt mit dem Phänotyp der NMOSD, umfasst aber auch die akute demyelinisierende Enzephalomyelitis (ADEM), enzephalitische Manifestationen und MS-ähnliche Erscheinungsbilder. Der krankheitstypische Liquorbefund im akuten Schub ist gekennzeichnet durch eine Zellzahlerhöhung ($> 50/\mu\text{l}$ in ca. 20 %; $> 100/\mu\text{l}$ in ca. 10 %), häufig mit Neutrophilie, meist fehlende intrathekale IgG-Synthese (oligoklonale Banden (OKB) in 10–20 % der Fälle; negative MRZ-Reaktion) und eine Schrankenstörung (bei isolierter Optikusneuritis sind aber auch Normalbefunde möglich) (Jarius et al. 2016a–c, 2017 und 2020a, c). Aktuelle Befunde legen nahe, dass sich MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen auch in neuropathologischen Merkmalen von der NMOSD unterscheiden (Höftberger et al. 2020).

Klinische Präsentation, Epidemiologie und Prognose

Häufigste Manifestationen *bei Erwachsenen* sind die rekurrende (seltener monophasische) unilaterale oder bilaterale Optikusneuritis (rON/ON), die rekurrende (oder monophasische) Myelitis und die Hirnstammenzephalitis. Seltener finden sich auch multifokale, ADEM-ähnliche zerebrale Symptome und enzephalitische Präsentationen mit epileptischen Anfällen. Frauen sind häufiger als Männer betroffen (Verhältnis ca. 2 : 1). Bei schubförmig verlaufender Erkrankung entwickelt ein beträchtlicher Teil der Patienten eine bleibende Behinderung, insbesondere durch visuelle und – in geringerem Umfang – die Mobilität einschränkende Schubresiduen (Jarius et al. 2016a–c und 2020b; Jurynczyk et al. 2017; Mariotto et al. 2017; Cobo-Calvo et al. 2018; Wildemann et al. 2020).

Bei Kindern sind MOG-Antikörper bei mehr als 30 % der Fälle eines ersten demyelinisierenden Ereignisses nachweisbar (Hennes et al. 2017). Der klinische Phänotyp ist abhängig vom Alter bei Präsentation: Hauptmanifestation *bei Kindern unter 5 Jahren* ist eine ADEM mit multifokalen neurologischen Symptomen,

Abbildung E3: Diagnostische Kriterien der MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen (nach Jarius et al. 2018a, b)

Die Diagnose lässt sich stellen, wenn alle vier folgenden Kriterien erfüllt sind:

1. monophasische oder rezidivierende akute Optikusneuritis, Myelitis, Hirnstammzephalitis, oder Enzephalitis, oder jedwede Kombination dieser Syndrome und
2. radiologische oder – nur bei Patienten mit Optikusneuritis – elektrophysiologische (VEP) Befunde, die mit einer demyelinisierenden Erkrankung des ZNS vereinbar sind, und
3. Nachweis von IgG-Autoantikörpern gegen das Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG), nachgewiesen in einem zellbasierten Assay, der humanes MOG in voller Länge als Zielantigen verwendet, und
4. Abwesenheit von „Red Flags“ (siehe Kasten 2) oder, falls „Red Flags“ vorhanden sind, Bestätigung des MOG- IgG-Serostatus des Patienten in einem zweiten, methodisch unterschiedlichen Assay (oder, wenn kein anderer Assay verfügbar ist, in einer zweiten unabhängigen Probe)

„Red Flags“

Krankheitsverlauf

- chronisch fortschreitende Erkrankung (sehr selten bei MOG-IgG-positiven Patienten)
- plötzliches Auftreten der Symptome, z. B. < 4 h vom Beginn bis zum Maximum (ischämische Ursache erwägen), oder kontinuierliche Verschlechterung der Symptome über Wochen (Tumor, Sarkoidose etc. erwägen)

MRT

- Dawson-Finger-artige Läsion oder Läsion neben einem lateralen Ventrikel, die ovoid/rund ist oder mit einer inferioren Temporallappenläsion assoziiert ist
- Aktivität im kraniellen MRT im Gehirn mit kontinuierlicher Zunahme der Läsionslast zwischen Schüben (begrenzte Evidenz)

Liquor

bi- oder trispezifische MRZ-Reaktion (MS erwägen)

Serologie

- MOG-IgG-Titer am oder nur knapp über dem assayspezifischen Cut-off; insbesondere (aber nicht ausschließlich) wenn das klinische Bild atypisch ist
- MOG-IgM- und/oder MOG-IgA-positiv, aber MOG-IgG-negativ (klinische Signifikanz IgA/M-AK unbekannt)
- MOG-IgG-Positivität nur im Liquor, nicht im Serum (MOG-IgG wird typischerweise extrathekal produziert)
- gleichzeitiges Vorliegen von AQP4-IgG und MOG-IgG („Doppelpositivität“; extrem selten; Wiederholung beider Tests empfohlen)

Sonstiges

- klinische oder paraklinische Befunde, die auf andere Diagnosen hinweisen (z. B. Neurotuberkulose, Neuroborreliose, Neurosyphilis, Neurosarkoidose, Behçet-Syndrom, subakute kombinierte Degeneration des Rückenmarks, Lebersche hereditäre Optikusneuropathie, Vaskulitis, ZNS-Lymphom, Gliomatosis cerebri, paraneoplastische neurologische Syndrome, PRES, PML, Hinweise auf eine ZNS-Infektion)

Abkürzungen: (AQP4) Aquaporin-4; (Ig) Immunglobulin; (MOG) Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein; (MRZ-Reaktion) Masern-, Röteln- und Zoster-Virus-Reaktion; (MS) Multiple Sklerose; (PML) progressive multifokale Leukenzephalopathie; (PRES) posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom; (VEP) visuell evozierte Potenziale

Enzephalopathie und großen flauen Läsionen supra- und infratentoriell; auch ausgedehnte Myelonläsionen (longitudinal extensive Myelitis) sind möglich (Rostasy et al. 2012 und 2013; Baumann et al. 2015 und 2016; Duignan et al. 2018; Hacoheh et al. 2018). *Schulkinder* zeigen meist einen NMOSD-Phänotyp und *Jugendliche* eine ON. Bei einer Subgruppe von Kindern mit hohen und persistierenden MOG-Antikörpern wurden rezidivierende Verläufe (z. B. multiphasische ADEM) (Baumann et al. 2016; Waters et al. 2019), ADEM mit späterer einmaliger oder rekurrerender Optikusneuritis (Huppke et al. 2013) oder rekurrerende Optikusneuritiden beobachtet (Hennes et al. 2017). Kürzlich wurden auch Kinder mit einer autoimmun bedingten Enzephalitis und kortikalen MRT-Läsionen beschrieben (Wegener-Panzer et al. 2020).

Mehrere Studien haben gezeigt, dass MOG-Antikörper nicht mit einer MS im Kindesalter assoziiert sind (Ketelslegers et al. 2015). Insgesamt scheint die Prognose sowohl der monophasischen als auch der relapsierenden Verläufe bei Kindern günstiger zu sein als bei Erwachsenen.

Vorgeschlagene diagnostische Kriterien der MOG-EM (Jarius et al. 2018a, b) sind in der Abbildung E3 dargestellt.

Serodiagnostik

Die Empfehlungen zum serologischen Screening auf MOG-IgG (siehe Abbildung E4) basieren auf kürzlich publizierten Vorschlägen (Jarius et al. 2018a, b; Lopez-Chiriboga et al. 2018), die auch in die S1-Leitlinie *Lumbalpunktion und Liquordiagnostik* der DGN aufgenommen worden sind (Tumani et al. 2019). Eine Testung von MOG-IgG im Liquor ist in der Regel nicht notwendig, da MOG-Antikörper vornehmlich extrathekal produziert werden (Jarius et al. 2016b).

Empfehlung E28 (Konsens): Das serologische Screening auf MOG-IgG soll erfolgen bei Patienten mit Aquaporin-4 (AQP4)-AK-negativer NMOSD, langstreckiger Myelitis (LETM), simultan bilateraler, rezidivierender oder steroidabhängiger Optikusneuritis, ätiologisch nicht anders zuzuordnender Hirnstammenzephalitis, Enzephalitis und möglicher ADEM.

Das serologische Screening auf MOG-IgG soll auch erfolgen bei einer nach den McDonald-Kriterien gesicherten MS, jedoch nur wenn atypische Merkmale vorliegen (z. B. im Liquor fehlender Nachweis einer intrathekalen IgG-Synthese, ungewöhnlich hohe Zellzahl (> 50/µl), Liquorneutrophilie oder bei klinisch hoher Krankheitsaktivität trotz Langzeittherapie mit MS-Immuntherapeutika).

Empfehlung E29 (starker Konsens): Das serologische Screening auf MOG-IgG kann erwogen werden bei Patienten mit Optikusneuritis und/oder Myelitis, aber unauffälligem supratentoriellem MRT. Eine Testung soll nicht erfolgen bei einer nach den McDonald-Kriterien gesicherten MS mit typischem radiologischem Befund und typischem Liquorbefund.

Abbildung E4: Empfohlene Indikationen zur Testung auf MOG-IgG bei Patienten mit akut demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS und vermuteter Autoimmunpathogenese (nach Jarius et al. 2018a, b).

Kasten 1: Eine Testung auf MOG-IgG soll erfolgen, wenn die folgenden Kriterien erfüllt sind:

1. monophasische oder rezidivierende akute Optikusneuritis, Myelitis, Hirnstammenzephalitis, oder Enzephalitis, oder jedwede Kombination dieser Syndrome und
2. radiologische oder – nur bei Patienten mit Optikusneuritis – elektrophysiologische (VEP) Befunde, die mit einer demyelinisierenden Erkrankung des ZNS vereinbar sind, und
3. mindestens einer der folgenden Befunde (a–y) aus Kasten 2.

Kasten 2: Befundkonstellationen

MRT

- a. longitudinal extensive Rückenmarksläsion (≥ 3 WKS, zusammenhängend) in der MRT (sog. LETM)
- b. longitudinal ausgedehnte Rückenmarksatrophie (≥ 3 WKS, zusammenhängend) in der MRT bei Patienten mit einem Ereignis in der Vorgeschichte, das mit einer akuten Myelitis vereinbar ist
- c. Conus-medullaris-Läsion, insbesondere wenn sie zu Beginn vorhanden ist
- d. longitudinal ausgedehnte Läsion des Sehnervens (z. B. $> 1/2$ der Länge zwischen Sehnervkopf und Chiasma, T2 oder T1/Gd)
- e. perioptisches Gd-Enhancement während akuter ON
- f. normales supratentoriales MRT bei Patienten mit akuter ON und/oder Myelitis und/oder Hirnstammenzephalitis
- g. Hirn-MRT zeigt Läsionen, aber keine periventrikuläre Läsion, die ovoid/rund ist oder mit einer inferioren Temporallappenläsion assoziiert ist, keine Dawson-Finger-artige Läsion und keine juxtakortikale U-Faser-Läsion (Matthews-Jurynczyk-Kriterien)
- h. große, konfluierende T2-Läsion, auf ADEM hinweisend

Fundoskopie

- i. prominente(s) Papillenödem/Papillitis bei akuter ON

CSF

- j. neutrophile CSF-Pleozytose oder Zellzahl im Liquor $> 50/\mu\text{l}$
- k. Fehlen von liquorspezifischen OKB, egal ob bei Erst- oder bei Repunktion (gilt nur für kontinentaleuropäische Patienten)

(Fortsetzung nächste Seite)

Histopathologie

- l. primäre Demyelinisierung mit intraläsionalen Komplement- und IgG-Ablagerungen
- m. frühere Diagnose einer „Pattern II MS“

Klinische Präsentation

- n. simultane bilaterale akute ON
- o. ungewöhnlich hohe Schubfrequenz oder Erkrankung hauptsächlich durch rekurrende ON gekennzeichnet
- p. besonders schweres Visusdefizit/Erblindung in einem oder beiden Augen während oder nach akutem Schub
- q. besonders schwere oder häufige Episoden von akuter Myelitis oder Hirnstammenzephalitis
- r. persistierende Sphinkter- und/oder Erektionsstörung nach Myelitis
- s. Patienten, bei denen die Diagnose einer „ADEM“, „rezidivierenden ADEM“, „multiphasischen ADEM“ oder „ADEM-ON“ gestellt wurde
- t. akute respiratorische Insuffizienz, Bewusstseinsstörung, Verhaltensänderungen oder epileptische Anfälle (radiologische Anzeichen einer Demyelinisierung erforderlich!)
- u. Erkrankungsbeginn innerhalb von 4 Tagen bis etwa 4 Wochen nach einer Impfung
- v. ätiologisch unklare, therapierefraktäre persistierende Übelkeit mit Erbrechen oder hartnäckiger Schluckauf (kompatibel mit Area-postrema-Syndrom)
- w. Gleichzeitiges Vorliegen von Teratom oder NMDAR-Enzephalitis (niedrige Evidenz)

Ansprechen auf Immuntherapie

- x. häufiges Wiederaufflammen der Schubsymptome nach Ende der IVMP-Therapie oder steroidabhängige Symptome (einschließlich CRION)
- y. deutliche Zunahme der Schubrate nach Behandlung mit IFN-beta oder Natalizumab bei Patienten mit (vermuteter) MS (niedrige Evidenz)

Die o. g. Empfehlungen sind in erster Linie für Erwachsene und Jugendliche gedacht. Die Indikationsstellung für eine MOG-IgG-Testung bei Kleinkindern kann weniger streng erfolgen als bei Erwachsenen, da MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen bei kleinen Kindern signifikant häufiger auftreten als bei Erwachsenen und damit das Risiko eines falsch positiven Tests geringer ist. Weitere Erläuterungen zu den o. g. Kriterien finden sich bei Jarius et al. 2018a, b.

Abkürzungen: (ADEM) akute disseminierte Enzephalomyelitis; (ADEM-ON) ADEM mit rekurrender ON; (CRION) chronische rezidivierende entzündliche Optikusneuropathie; (CSF) Liquor cerebrospinalis; (Gd) Gadolinium; (IVMP) intravenöses Methylprednisolon; (LETM) longitudinal extensive transverse Myelitis; (MOG) Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein; (MRT) Magnetresonanztomographie; (MS) Multiple Sklerose; (NMDAR) N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor; (OKB) oligoklonale IgG-Banden; (ON) Optikusneuritis; (VEP) visuell evozierte Potenziale; (WKS); Wirbelkörpersegmente; (ZNS) zentrales Nervensystem

Empfehlung E30 (starker Konsens): Die Bestimmung von MOG-IgG soll mittels eines zellbasierten Assays (Testsubstrat rekombinantes humanes Volllängen-MOG-Protein, Verwendung IgG-spezifischer Detektionsantikörper (H+L-spezifische Sekundärantikörper sind ungeeignet)) erfolgen. Peptidbasierte Assays, ELISA-, RIA- und Western-Blot-Tests sollen nicht mehr zum Einsatz

kommen.

Empfehlung E31 (Konsens): Die Bestimmung von MOG-IgG sollte insbesondere bei unklarem Ergebnis (grenzwertiger Befund oder atypische Klinik) bzw. bei negativem Ergebnis und fortbestehendem Verdacht auf eine MOG-IgG-assoziierte Erkrankung in einem Zweitlabor wiederholt und validiert werden.

E.2.2 Therapie

Für die Therapie von MOG-IgG-assoziierten Syndromen liegen keine Daten aus kontrollierten Studien vor. Bei erwachsenen Patienten haben Fallserien bisher gezeigt, dass MOG-IgG-assoziierte Erkrankungsschübe auf hochdosierte Glukokortikoidgaben und bei nicht ausreichender Besserung auf eine Plasmapherese und eventuell auch Immunadsorption ansprechen (Jarius et al. 2016b; Jurynczyk et al. 2017; Ramanathan et al. 2018). Zum Einsatz einer frühzeitigen Plasmapherese vor oder parallel zur hochdosierten Glukokortikoidgabe analog zur klassischen AQP4-AK-IgG-positiven NMOSD liegen bislang keine ausreichenden Daten vor.

Empfehlung E32 (Konsens): Akute Schübe sollten bei Erwachsenen mit hochdosierten intravenösen Glukokortikoiden behandelt werden. Bei unzureichendem Effekt sollte eine Plasmapherese oder eine Immunadsorption erwogen werden.

In der akuten Phase spricht auch die Mehrheit MOG-IgG-positiver Kinder gut auf intravenöses Methylprednisolon für drei bis fünf Tage in einer Dosis von 20–30 mg/kg/d an; auch bei ausgeprägter Enzephalopathie, Ataxie oder Paraplegie bessern sich die Symptome bei Kindern in der Regel rasch. Gemäß den kürzlich publizierten europäischen Konsensempfehlungen zur Therapie der MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen bei Kindern sind als nachgeordnete Schubtherapie neben einer Plasmapherese auch hochdosierte intravenöse Immunglobuline (Ivlg) geeignet (Bruijstens et al. 2020).

Die gegenwärtige Studienlage bei Erwachsenen legt nahe, dass das Rezidivrisiko nach einem Schub ohne eine anschließende Erhaltungstherapie mit oralen Glukokortikoiden hoch ist. Rezidive traten insbesondere gegen Ende der oralen Ausschleichphase, bei Tagesdosen von 10 mg Prednison im Median und kurz nach Beendigung der oralen Behandlung sowie auch im Zusammenhang mit einer kürzeren

medianen Dauer der Anschlusstherapie (1,5 Monate versus 5 Monate) auf (Jarius et al. 2016b; Jurynczyk et al. 2017; Ramanathan et al. 2018). Auch bei Kindern gibt es Hinweise, dass eine ausschleichende Steroidbehandlung das Risiko für Frührezidive vermindert (Wong et al. 2018).

Empfehlung E33 (Konsens): Nach akuten Schüben sollte bei bestätigter MOG-IgG-assoziiierter Erkrankung eine mehrwöchige Therapie mit oralen Glukokortikoiden in langsam ausschleichender Dosierung, auch nach Einleitung einer dauerhaften Immunsuppression, erfolgen.

In einer retrospektiven Studie unter Einschluss von mehr als 100 Kindern mit einer schubförmigen MOG-Erkrankung zeigte sich eine Reduktion der Schubrate vor allem unter monatlicher Therapie mit Ivlg, gefolgt von Rituximab (RTX), Mycophenolat-Mofetil (MMF) und Azathioprin (AZA). Eine Reduktion des EDSS im Verlauf wurde lediglich unter Ivlg beschrieben (Hacohen et al. 2018).

Die schubprophylaktische Therapie mit Immuntherapeutika (AZA, RTX, Methotrexat (MTX), MMF, Ivlg) beeinflusst den Krankheitsverlauf bei Erwachsenen mehrheitlich positiv, wenngleich unter allen Wirkstoffen Rezidive vorkommen (Jarius et al. 2016b; Hacohen et al. 2018; Ramanathan et al. 2018; Whittam et al. 2020). Unter Therapie mit AZA traten Rezidive insbesondere vor dem erwarteten Einsetzen der Wirksamkeit auf sowie bei Patienten, bei denen die Therapie ohne begleitende Einnahme von Steroiden erfolgte (Jarius et al. 2016b; Ramanathan et al. 2018). Rezidive unter Therapie mit RTX setzten früh oder – wie auch bei AQP4-IgG-AK-seropositiver NMOSD beschrieben – zum Zeitpunkt der B-Zell-Repopulation ein (Jarius et al. 2016b).

Eine retrospektive internationale multizentrische Studie wertete bei 121 Patienten (hierunter 30 Kinder) den Effekt einer Rezidivprophylaxe mit RTX aus. Hierbei blieben von 20 Patienten, die nach dem ersten Schub behandelt wurden, 14 (70 %) innerhalb von 11 Monaten (median) rezidivfrei. Von 101 Patienten, bei denen RTX nach dem zweiten oder dritten Schub eingesetzt wurde, erlitten nur 53 (52,5 %) innerhalb von 12 Monaten (median) keine weiteren Schübe. Bei 45/57 (78,9 %) der Schübe lag laborchemisch eine B-Zellsuppression < 1 % vor (Whittam et al. 2020).

Eine weitere aktuelle retrospektive Studie an 125 Patienten konnte zeigen, dass AZA, MMF und RTX in der Schubprävention wirksam sind, nicht jedoch MTX, Mitoxantron und Cyclophosphamid (Cobo-Calvo et al. 2019). In einer prospektiven Beobachtungsstudie, in die 79 Patienten eingeschlossen wurden, die entweder eine Immuntherapie mit MMF (n = 54) oder keine Immunsuppressiva erhielten (n = 25), erlitten nach einer medianen Beobachtungsdauer von bis zu 15 Monaten 4/54 (7,4 %) der Patienten unter MMF einen erneuten Schub gegenüber 11/15 (44 %) der

Vergleichsgruppe (Li et al. 2020). Für einzelne Patienten wurde auch eine Stabilisierung des Erkrankungsverlaufs unter Therapie mit Tocilizumab berichtet (Hayward-Koennecke et al. 2019; Novi et al. 2019; Zhang et al. 2020).

Empfehlung E34 (Konsens): Bei bestätigt nachweisbaren MOG-IgG-Antikörpern im Serum sollte in Abhängigkeit vom Schweregrad eine Rezidivprophylaxe mit intravenösen Immunglobulinen (IvIg, bei Kindern erste Wahl) oder mit Immunsuppressiva, z. B. Azathioprin (AZA), Methotrexat (MTX), Mycophenolat-Mofetil (MMF) oder Rituximab (RTX) erfolgen.

Die an wenigen Patienten erhobene Datenlage zu Beta-Interferonen und Glatirameroiden deuten an, dass beide Wirkstoffe die Krankheitsaktivität nicht oder sogar ungünstig (Beta-Interferone) beeinflussen könnten (Jarius et al. 2016b; Nishiyama et al. 2017; Cobo-Calvo et al. 2019). In einer Einzelfallbeschreibung wurde eine Krankheitsexazerbation auch unter Alemtuzumab beschrieben (Wildemann et al. 2017).

Empfehlung E35 (Konsens): Eine Behandlung mit Beta-Interferonen, Glatirameroiden oder Alemtuzumab sollte bei MOG-Enzephalomyelitis vermieden werden.

Literatur

A Multiple Sklerose: Diagnose – Schubtherapie – Immuntherapie

A.1 Diagnose, Differenzialdiagnose, Prognose

- Becker J, Geffken M, Diehl R R. Choosing wisely? Multiple sclerosis and laboratory screening for autoimmune differential diagnoses. *Neurology International Open*, 2017. 1:E256-26.
- Bergamaschi R. Prognosis of multiple sclerosis: clinical factors predicting the late evolution for an early treatment decision. *Expert Rev Neurotherapeutics*, 2006. 6(3):357-64.
- Browne P, Chandraratna D, Angood C et al. Atlas of multiple sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. *Neurology*, 2014. 83(11):1022-24.
- Bsteh G, Ehling R, Lutterotti A et al. Long term clinical prognostic factors in relapsing-remitting multiple sclerosis: Insights from a 10-year observational study. *PLoS One*, 2016. 11(7):e0158978.
- Chung K K, Altmann D, Barkhof F et al. A 30-year clinical and magnetic resonance imaging observational study of multiple sclerosis and clinically isolated syndromes. *Ann Neurol*, 2020. 87(1):63-74.
- Confavreux C, Aimard G, Devic M. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain*, 1980. 103: 281-300.
- Cree B A C, Gourraud P-A, Oksenberg J R et al. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol*, 2016. 80:499-510.
- Daltrozzo T, Hapfelmeier A, Donnachie E et al. A systematic assessment of prevalence, incidence and regional distribution of multiple sclerosis in Bavaria from 2006 to 2015. *Front Neurol*, 2018. 8:871.
- EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. European Medicines Agency, 2015.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500185161.pdf [zuletzt aufgerufen im Januar 2021]
- GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*, 2019. 18(3):269-85.
- Hein T, Hopfenmüller W. Hochrechnung der Zahl an Multiple Sklerose erkrankter Patienten in Deutschland. *Nervenarzt*, 2000. 71:288-94.
- Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 2015. 14(4):406-19.

Literatur A.1

- Holstiege J, Steffen A, Goffrier B et al. Epidemiologie der Multiplen Sklerose – eine populationsbasierte deutschlandweite Studie. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 17/09. Berlin, 2017. <https://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=4&uid=86>
- Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose. KKNMS-Qualitätshandbuch MS/NMOSD, Januar 2020. <https://www.kompetenznetz-multipler-sklerose.de/fachinformationen/qualitaetshandbuch/> [zuletzt aufgerufen im Januar 2021]
- Le M, Malpas C, Sharmin S et al. Disability outcomes of early cerebellar and brainstem symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2020. Jun 15; 1352458520926955 [Epub ahead of print].
- Lublin F D, Reingold S C for the National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee of Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology*, 1996. 46(4):907-11.
- Lublin F D, Reingold S C, Cohen J A et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*, 2014. 83(3):278-86.
- Lukas C, Sailer M. Magnetresonanztomografie bei Patienten mit Multipler Sklerose: Relevanz in der Diagnose und Verlaufsbeurteilung. *Klin Neurophysiol*, 2015. 46:111-22.
- Malpas C B, Manouchehrinia A, Sharmin S et al. Early clinical markers of aggressive multiple sclerosis. *Brain*, 2020. 143(5):1400-13.
- Miller D H, Weinshenker B G, Filippi M et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler*, 2008. 14:1157-74.
- Okuda D T, Mowry E M, Beheshtian A et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology*, 2009. 72(9):800-5.
- Plantone D, De Angelis F, Doshi A et al. Secondary progressive multiple sclerosis: definition and measurement. *CNS Drugs*, 2016. 30(6):517-26.
- Rovira À, Wattjes M P, Tintoré M et al. on behalf of the MAGNIMS study group. MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—clinical implementation in the diagnostic process. *Nat Rev Neurol*, 2015. 11:471-82.
- Solomon A J, Bourdette D N, Cross A H. The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis: a multicenter study. *Neurology*, 2015. 87 (13):1393-99.
- Sørensen P S, Sellebjerg F, Hartung H P et al. The apparently milder course of multiple sclerosis: changes in the diagnostic criteria, therapy and natural history. *Brain*, 2020. 143(9):2637-52.

Literatur A.1/ A.2

Thompson A J, Banwell B L, Barkhof F et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*, 2018. 17(2):162-73.

Tintoré M, Arambide G, Otero-Romero S et al. The long-term outcomes of CIS patients in the Barcelona inception cohort: Looking back to recognize aggressive MS. *Mult Scler*, 2020. 26(13):1658-69.

Tintoré M, Rovira À, Ríó J et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain*, 2015. 138(Pt 7):1863-74.

Tumani H, Petereit H.-F. S1-Leitlinie Lumbalpunktion und Liquordiagnostik. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. <https://dgn.org/leitlinien/11-030-141-lumbalpunktion-und-liquordiagnostik-2019/> [zuletzt aufgerufen im Januar 2021]

Weinshenker B G, Bass B, Rice G P A et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study: I. Clinical course and disability. *Brain*, 1989. 112:133-46.

A.2 Schubtherapie

Beck R W, Cleary P A, Anderson M M, Jr. et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. *N Engl J Med*, 1992. 326(9):581-88.

Beck R W, Cleary P A, Trobe J D et al. The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 1993. 329(24):1764-69.

Beck R W. The optic neuritis treatment trial: three-year follow-up results. *Arch Ophthalmol*, 1995. 113(2):136-37.

Burton JM, O'Connor P W, Hohol M et al. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. (3):CD006921.

Citterio A, La Mantia L, Ciucci G et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Reviews*, 2000. Update 2013. (4):CD001331.

Correia I, Ribeiro J J, Isidoro L et al. Plasma exchange in severe acute relapses of multiple sclerosis – Results from a Portuguese cohort. *Mult Scler Relat Disord*, 2018. 19:148-52.

Dorst J, Fangerau T, Taranu D et al. Safety and efficacy of immunoadsorption versus plasma exchange in steroid-refractory relapse of multiple sclerosis and clinically isolated syndrome: A randomised, parallel-group, controlled trial. *EclinicalMedicine*, 2019. 16:98-106.

Ehler J, Blechinger S, Rommer P S et al. Treatment of the first acute relapse following therapeutic plasma exchange in formerly glucocorticosteroid-unresponsive multiple sclerosis patients – a multicenter study to evaluate glucocorticosteroid responsiveness. *Int J Mol Sci*, 2017. 18(8):1749.

Ehler J, Koball S, Sauer M et al. Response to therapeutic plasma exchange as a rescue treatment in clinically isolated syndromes and acute worsening of multiple sclerosis: a retrospective analysis of 90 patients. *PLoS One*, 2015. 10(8):e0134583.

Literatur A.2

Grauer O, Offenhausser M, Schmidt J et al. Glucocorticosteroid therapy in optic neuritis and multiple sclerosis. Evidence from clinical studies and practical recommendations. *Der Nervenarzt*, 2001. 72(8):577-89.

Hervas-Garcia J V, Ramio-Torrenta L, Brieva-Ruiz L et al. Comparison of two high doses of oral methylprednisolone for multiple sclerosis relapses: a pilot, multicentre, randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Eur J Neurol*, 2019. 26:525-32.

Kaplan A. Complications of apheresis. *Semin Dial*, 2012. 25(2):152-58.

Keegan M, Pineda A A, McClelland R L et al. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology*, 2002. 58(1):143-46.

Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose. KKNMS-Qualitätshandbuch MS/NMOSD, Januar 2020. <https://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/fachinformationen/qualitaetshandbuch/> [zuletzt aufgerufen im Februar 2021]

Le Page E, Veillard D, Laplaud D A et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*, 2015. 386(9997):974-81.

Liu S, Liu X, Chen S et al. Oral versus intravenous methylprednisolone for the treatment of multiple sclerosis relapses: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, 2017. 12(11): e0188644.

Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group, Wiendl H, Toyka K V et al. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *J Neurol*, 2008. 255(10):1449-63.

Optic Neuritis Study Group. Visual function 5 years after optic neuritis: experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophtamol*, 1997.115(12):1545-52.

Perumal J S, Caon C, Hreha S et al. Oral prednisone taper following intravenous steroids fails to improve disability or recovery from relapses in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 2008. 15(7):677-80.

Pfeuffer S, Rolfes L, Bormann E et al. Comparing plasma exchange to escalated methylprednisolone in refractory multiple sclerosis relapses. *J Clin Med*, 2019. 22;9(1): 35.

Polman C H, Reingold S C, Banwell B et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*, 2011. 69(2):292-302.

Thompson A J, Banwell B L, Barkhof F et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*, 2018. 17(2):162-173.

Trebst C, Reising A, Kielstein J T et al. Plasma exchange therapy in steroid-unresponsive relapses in patients with multiple sclerosis. *Blood Purif*, 2009. 28(2):108-15.

Literatur A.2 / A.3

Weiner H L, Dau P C, Khatri B O et al. Double-blind study of true versus sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis. *Neurology*, 1989. 39(9):1143-49.

Weinshenker B G, O'Brien P C, Petterson T M et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol*, 1999. 46(6):878-86.

A.3 Immuntherapie, Behandlungsschema und Therapieentscheidungen

Arrambide G, Iacobaeus E, Amato M P et al. Aggressive multiple sclerosis (2): Treatment. *Mult Scler*, 2020. 26(9):1045-63.

Bates D. Treatment effects of immunomodulatory therapies at different stages of multiple sclerosis in short-term trials. *Neurology*, 2011. 76(Suppl 1):14-25.

Brown J W L, Coles A, Horakova D et al. Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *JAMA*, 2019. 321(2):175-87.

Chitnis T, Arnold D, Banwell B et al. Trial of fingolimod versus interferon beta-1a in pediatric multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2018. 379(11):1017-27.

Chisari C G, Sgarlata E, Arena S et al. Rituximab for the treatment of multiple sclerosis: a review. *J Neurol*, 2021. Jan 8:1-25 [Epub ahead of print].

Chung K K, Altmann D, Barkhof F et al. A 30-year clinical and magnetic resonance imaging observational study of multiple sclerosis and clinically isolated syndromes. *Ann Neurol*, 2020. 87(1):63-74.

Derfuss T, Mehling M, Papadopoulou A et al. Advances in oral immunomodulating therapies in relapsing multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 2020. 19(4):336-47.

Gärtner J, Chitnis T, Ghezzi A et al. Relapse rate and MRI activity in young adult patients with multiple sclerosis: a post hoc analysis of phase 3 fingolimod trials. *Mult Scler J Exp Transl*, 2018. 4(2):205521731877861.

Gerardi C, Bertele V, Rossi S et al. Preapproval and postapproval evidence on drugs for multiple sclerosis. *Neurology*, 2018. 90(21):964-73.

Harding K, Williams O, Willis M et al. Clinical outcomes of escalation vs early intensive disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol*, 2019. 76(5):536-41.

Hauser S L, Kappos L, Arnold D L et al. Five years of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis: OPERA studies open-label extension. *Neurology*, 2020. 95(13):e1854-e1867.

Literatur A.3

Hawker K, O'Connor P, Freedman M S et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind Placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*, 2009. (4):460-71.

He A, Merkel B, Brown J W L et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol*, 2020. 19(4):307-16.

Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 2015. 14(4):406-19.

Iacobaeus E, Arrambide G, Amato M P et al. Aggressive multiple sclerosis (1): Towards a definition of the phenotype. *Mult Scler*. 2020 Jun 12;26(9):1031-44.

Kaminsky A L, Omorou A Y, Soudant M et al. Discontinuation of disease-modifying treatments for multiple sclerosis in patients aged over 50 with disease inactivity. *J Neurol*, 2020. 267(12):3518-27.

Kappos L, Wolinsky J S, Giovannoni G et al. Contribution of relapse-independent progression vs relapse-associated worsening to overall confirmed disability accumulation in typical relapsing multiple sclerosis in a pooled analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA Neurol*, 2020. 77(9):1132-40.

Kister I, Spelman T, Alroughani R et al. Discontinuing disease-modifying therapy in MS after a prolonged relapse-free period: a propensity score-matched study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016. 87(10):1133-7 [Erratum in: *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019. 90(4):e2].

Kister I, Spelman T, Patti F et al. Predictors of relapse and disability progression in MS patients who discontinue disease-modifying therapy. *J Neurol Sci*, 2018. 391:72-76.

Kline K, Bowdish D. Infection in an aging population. *Curr Opin Microbiol*, 2016. 29:63-67.

Koch-Henriksen N, Thygesen L C, Sørensen P S, Magyari M. Worsening of disability caused by relapses in multiple sclerosis: A different approach. *Mult Scler Relat Disord*, 2019. 32:1-8.

Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose. KKNMS-Qualitätshandbuch MS / NMOSD, Januar 2020. <https://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/fachinformationen/qualitaetshandbuch/> [zuletzt aufgerufen im Januar 2021]

Lebrun C. Radiologically isolated syndrome: a 10-year follow-up study to identify factors predicting a clinical event. *ECTRIMS Online Library*, 2019. Abstract 97.

Lublin F D, Reingold S C, Cohen J A et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*, 2014. 83(3):278-86.

Lucchetta R C, Leonart L P, Becker J et al. Safety outcomes of disease-modifying therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*, 2019. 35:7-15.

Literatur A.3

- Lünemann J D, Ruck T, Muraro P A et al. Immune reconstitution therapies: concepts for durable remission in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*, 2020. 16(1):56-62 [Erratum in: *Nat Rev Neurol*, 2020. 16(2):125].
- Lukas C, Gold R, Fiehler J et al. Ablagerung von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln im Gehirn nach mehrfacher Anwendung: Konsequenzen für den Einsatz der MRT bei Diagnosestellung und Verlaufsbeurteilung der Multiplen Sklerose? *Akt Neurol*, 2016. 43(04):237-41.
- Montalban X, Gold R, Thompson A J et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2018. 24(2):96-120. [Erratum in: *Mult Scler*, 2020. 26(4):517] und *Eur J Neurol*, 2018. 25(2):215-37 [Erratum in: *Eur J Neurol*, 2018. 25(3):605]
- Montalban X, Hauser S L, Kappos L et al. Ocrelizumab versus Plazebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2017. 376(3):209-20.
- Naegelin Y, Naegelin P, von Felten S et al. Association of rituximab treatment with disability progression among patients with secondary progressive multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*, 2019. 76(3):274-81.
- Ontaneda D, Tallantyre E, Kalincik T et al. Early highly effective versus escalation treatment approaches in relapsing multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 2019. 18(10):973-80.
- Pawelec, G. Immunosenescence and cancer. *Biogerontology*, 2017. 18(4):717-21.
- Reynders T, D'haeseleer M, De Keyser J et al. Definition, prevalence and predictive factors of benign multiple sclerosis. *eNeurological Sci*, 2017. 13(7):37-43.
- Roos I, Leray E, Frascoli F et al. Delay from treatment start to full effect of immunotherapies for multiple sclerosis. *Brain*, 2020. 143(9):2742-56.
- Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Hoyt T et al. Anti-JCV serology during natalizumab treatment: review and meta-analysis of 17 independent patient cohorts analyzing anti-John Cunningham polyoma virus sero-conversion rates under natalizumab treatment and differences between technical and biological sero-converters. *Mult Scler*, 2018. 24(5):563-73.
- Sørensen P S, Sellebjerg F. Pulsed immune reconstitution therapy in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*, 2019. 12:1-16.
- Stankiewicz J M, Weiner H L. An argument for broad use of high efficacy treatments in early multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019. 22;7(1):e636.
- Tintoré M, Rovira A, Rio J et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain*, 2015. 138(Pt 7):1863-74.
- Thompson A J, Baranzini S E, Geurts J et al. Multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 2018. 391(10130):1622-36.

Literatur A.3 / A.4

Walter U, Berthele A, Strobl D. Anforderungen an etablierten Off-label-Use in der GKV bei Markteintritt zugelassener Analogpräparate – beispielhaft dargestellt zur Indikation Multiple Sklerose. *KrV Kranken- und Pflegeversicherung*, 2020. 72(5):192-98.

Weideman A M, Tapia-Maltos M A, Johnson K et al. Meta-analysis of the age-dependent efficacy of multiple sclerosis treatments. *Front Neurol*, 2017. 8:577.

Wolinsky J S, Arnold D L, Brochet B et al. Long-term follow-up from the ORATORIO trial of ocrelizumab for primary progressive multiple sclerosis: a post-hoc analysis from the ongoing open-label extension of the randomised, Plazebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2020. 19(12):998-1009. [Erratum in: *Lancet Neurol*, 2021. 20(1):e1].

A.4 Anhang Begriffsdefinitionen

Berlin J A, Glasser S C, Ellenberg S S. Adverse event detection in drug development: recommendations and obligations beyond phase 3. *Am J Public Health*, 2008. 98:1366-71.

Boremalm M, Sundström P, Salzer J. Discontinuation and dose reduction of rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol*, 2021. Jan 21:1-8 [Epub ahead of print].

Cree B A, Bennett J L, Sheehan M et al. Plazebo-controlled study in neuromyelitis optica – ethical and design considerations. *Mult Scler*, 2016. 22:862-72.

Cutter G R, Baier M L, Rudick R A et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain*, 1999. 122 (Pt 5):871-82.

Havrdova E, Galetta S, Stefoski D et al. Freedom from disease activity in multiple sclerosis. *Neurology* 2010. 74. Suppl 3:S3-7.

Kalincik T, Cutter G, Spelman T et al. Defining reliable disability outcomes in multiple sclerosis. *Brain*, 2015. 138:3287-98.

Kappos L, De Stefano N, Freedman M S et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of “no evidence of disease activity” (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2016. 22:1297-1305.

Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose. KKNMS-Qualitätshandbuch MS / NMOSD, Januar 2020. <https://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/fachinformationen/qualitaetshandbuch/> [zuletzt aufgerufen im Januar 2021]

Kurtzke J F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 1983. 33:1444-52.

Ontaneda D, Fox RJ, Chataway J. Clinical trials in progressive multiple sclerosis: lessons learned and future perspectives. *Lancet Neurol*, 2015. 14:208-23.

Riazi A, Hobart JC, Lamping D L et al. Using the SF-36 measure to compare the health impact of multiple sclerosis and Parkinson’s disease with normal population health profiles. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003. 74:710-14.

Literatur A.4 / B.1

- Rocca M A, Comi G, Filippi M. The role of T1-weighted derived measures of neurodegeneration for assessing disability progression in multiple sclerosis. *Front Neurol*, 2017. 8:433.
- Rotstein D L, Healy B C, Malik M T et al. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol*, 2015. 72(2):152-8.
- Schäffler N, Schönberg P, Stephan J et al. Comparison of patient-reported outcome measures in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2013, 128:114-21.
- Tortorella C, Bellacosa A, Paolicelli D et al. Age-related gadolinium-enhancement of MRI brain lesions in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 2005. 239(1):95-9.
- van Munster C E P, Uitdehaag B M J. Outcome measures in clinical trials for multiple sclerosis. *CNS Drugs*, 2017. 31:217-36.
- Weinshenker B G, Baron G, Behne J M et al. Challenges and opportunities in designing clinical trials for neuromyelitis optica. *Neurology*, 2015. 84:1805-15.
- Wiendl H, Meuth S G. Pharmacological approaches to delaying disability progression in patients with multiple sclerosis. *Drugs*, 2015. 75:947-77.

B Immuntherapeutika

B.1 Beta-Interferone

- Alba Palé L, León Caballero J, Samsó Buxareu B et al. Systematic review of depression in patients with multiple sclerosis and its relationship to interferon β treatment. *Mult Scler Relat Disord*, 2017. 17:138-43.
- Bachelet D, Hässler S, Mbogning C et al. Occurrence of anti-drug antibodies against interferon-beta and natalizumab in multiple sclerosis: a collaborative cohort analysis. *PLoS One*, 2016. 11(11):e0162752.
- Bermel R A, Weinstock-Gutmann B, Bourdette D et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 15-year follow-up study. *Mult Scler*, 2010. 16(5):588-96.
- Burks J, Thomas M, Xiaolan Y. Adherence to disease-modifying therapies and its impact on relapse, health resource utilization, and costs among patients with multiple sclerosis. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2017. 9:251-60.
- Calabresi P A, Kieseier B C, Arnold D L et al. Pegylated interferon β -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol*, 2014. 13(7):657-65.
- Cohen J, Barkhof F, Comi G et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2010. 362(5):402-15.

Literatur B.1

- De Jong H J I, Kingwell E, Shirani A et al. British Columbia multiple sclerosis clinic neurologists. evaluating the safety of β -interferons in MS: a series of nested case-control studies. *Neurology*, 2017. 88(24):2310-20.
- Filippini G, Clerico M, Beiki O et al. Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of Multiple Sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 4(4):CD012200.
- Freedman M S. Dose response to interferon therapy in multiple sclerosis: an evaluation of the evidence. *Curr Med Res Opin*, 2009. 25(3):547-57.
- Giovannoni G, Southam E, Waubant E. Systematic review of disease-modifying therapies to assess unmet needs in multiple sclerosis: tolerability and adherence. *Mult Scler*, 2012. 18(7):932-46.
- Goodin D S, Traoulosee A, Knappertz V et al. Relationship between early clinical characteristics and long term disability outcomes: 16 year cohort study (follow-up) of the pivotal interferon β -1b trial in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012. 83(3):282-87.
- Hauser S L, Bar-Or A, Comi G et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2017. 376(3):221-34.
- IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, Placebo-controlled trial. *Neurology*, 1993. 43(4):655-61.
- Jacobs L D, Cookfair D L, Rudick R A et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol*, 1996. 39(3):285-94.
- Kappos L, Kuhle J, Multanen J et al. Factors influencing long-term outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: PRISMS-15. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015. 86(11):1202-7.
- La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M et al. Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing- remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. (7):CD009333.
- La Mantia L, Vacchi L, Ebers G et al. interferon beta for secondary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 1:CD005181.
- PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind Placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet*, 1998. 352(9139):1498-504.
- Reder A, Oger J, Kappos L et al. Short-term and long-term safety and tolerability of interferon β -1b in multiple sclerosis. *Multi Scler Rel Disord*, 2014. 3(3):294-302.

Literatur B.1/ B.2

Rice G P A, Incurvaia B, Munari L et al. Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001. 7(6):e00696.

Rojas J I, Romano M, Ciapponi A et al. Interferon beta for primary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD006643.

Spelman T, Frisell T, Piehl F et al. Comparative effectiveness of rituximab relative to IFN-beta or glatiramer acetate in relapsing-remitting MS from the Swedish MS registry. *Mult Scler*, 2017. 24(8):1087-95.

Vermersch P, Czonkowska A, Grimaldi L et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler J*, 2014. 20(6):705-16.

White J T, Newsome S D, Kieseier B C et al. Incidence, characterization, and clinical impact analysis of peginterferon beta1a immunogenicity in patients with multiple sclerosis in the ADVANCE trial. *Ther Adv Neurol Disord*, 2016. 9(4):239-49.

Zhang J, Shi S, Zhang Y et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 11(11):10-13.

B.2 Glatirameramide

Cadavid D, Wolanski L J, Skurnick J et al. Efficacy of treatment of MS with IFN β -1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology*, 2009. 72:1976-83.

Cohen J, Belava A, Selmaj K et al. Equivalence of generic glatiramer acetate in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA Neurology*, 2015. 72:1433-41.

Comi G, Martinelli V, Rodheger M et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2009. 374:1503-11.

Comi G, Martinelli V, Rodheger M et al. Effects of early treatment with glatiramer acetate in patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler J*, 2013. 19:1074-83.

Hansen K, Schüssel K, Kieble M et al. Adherence to disease modifying drugs among patients with multiple sclerosis in Germany: a retrospective cohort study. *PLoS One*, 2015. 10:e133279.

Herbstritt S, Langer-Gould A, Rochhoff M et al. Glatiramer acetate during early pregnancy: A prospective cohort study. *MultScler J*, 2016. 22:810-816.

Johnson K P, Brooks B R, Cohen J A et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*, 1995. 45:1268-76.

Johnson K P, Brooks B R, Ford C C et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. *Mult Scler J*, 2000. 6:255-266.

Literatur B.2 / B.3

Kahn O, Rieckmann P, Boyko A et al. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2013. 73:705-13.

La Mantia L, Di Pietrantonj, Rovaris M et al. Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis (Review). *Cochrane Database Syst Rev*, 2016.11:CD009333.

Mikol D D, Barkhof F, Chang P et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif versus Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease (REGARD) study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol*, 2008. 7:903-14.

O'Connor P, Filippi M, Arnason B et al. 250 µg or 500 µg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol*, 2009. 8:889-97.

Wolinsky J S, Narayana P, O'Connor P et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, Placebo-controlled trial. *Ann Neurol*, 2007. 61:14-24.

B.3 Dimethylfumarat

Chan A, Rose J, Alvarez E et al. Lymphocyte reconstitution after DMF discontinuation in clinical trial and real-world patients with MS. *Neurol Clin Pract*, 2020. 10(6):510-19.

Fox R J, Miller D H, Phillips J T, Hutchinson M et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2012. 367:1087-97. Erratum in: *N Engl J Med*, 2012. 367:1673.

Gold R, Arnold D L, Bar-Or A et al. Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. *Mult Scler*, 2017. 23(2):253-65.

Gold R, Arnold D L, Bar-Or A et al. Safety and efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 9 years' follow-up of DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE. *Ther Adv Neurol Disord*, 2020. 13:1756286420915005.

Gold R, Kappos L, Arnold D L et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2012. 367(12):1098-107. Erratum in: *N Engl J Med*, 2012. 367:1098-107.

Hutchinson M, Fox R J, Havrdova E et al. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. *Curr Med Res Opin*, 2014. 30(4):613-27.

Literatur B.3

- Kalincik T, Kubala Havrdova E, Horakova D et al. Comparison of fingolimod, dimethyl fumarate and teriflunomide for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019. 90(4):458-68.
- Kappos L, Gold R, Miller D H et al. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, Plazebo-controlled phase IIb study. *Lancet*, 2008. 372(9648):1463-72.
- Laplaud D A, Casey R, Barbin L et al. Comparative effectiveness of teriflunomide vs dimethyl fumarate in multiple sclerosis. *Neurology*, 2019. 93(7):e635-e646.
- Liang G, Chai J, Ng H S et al. Safety of dimethyl fumarate for multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 46:102566.
- Linker R A, Lee D H, Ryan S et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain*, 2011.134(Pt 3):678-92.
- Mehta D, Miller C, Arnold D L et al. Effect of dimethyl fumarate on lymphocytes in RRMS: Implications for clinical practice. *Neurology*, 2019. 92(15):e1724-e1738.
- Naismith R T, Wolinsky J S, Wundes A et al. Diroximel fumarate (DRF) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Interim safety and efficacy results from the phase 3 EVOLVE-MS-1 study. *Mult Scler*, 2020a. 26(13):1729-39.
- Naismith R T, Wundes A, Ziemssen T et al. Diroximel fumarate demonstrates an improved gastrointestinal tolerability profile compared with dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the randomized, double-blind, phase III EVOLVE-MS-2 study. *CNS Drugs*, 2020b. 34(2):185-96.
- Rote Hand Brief Tecfidera. Aktualisierte Empfehlungen im Zusammenhang mit Fällen von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) bei leichter Lymphopenie. 09. Nov. 2020.
<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2020/rhb-tecfidera.html> [zuletzt aufgerufen im Februar 2021].
- Schimrigk S, Brune N, Hellwig K et al. Oral fumaric acid esters for the treatment of active multiple sclerosis: an open-label, baseline-controlled pilot study. *Eur J Neurol*, 2006. 13(6):604-10.
- Viglietta V, Miller D, Bar-Or A, et al. Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis: integrated analysis of the phase 3 trials. *Ann Clin Transl Neurol*, 2015. 2(2):103-18.
- Wilms H, Sievers J, Rickert U et al. Dimethylfumarate inhibits microglial and astrocytic inflammation by suppressing the synthesis of nitric oxide, IL-1beta, TNF-alpha and IL-6 in an in-vitro model of brain inflammation. *J Neuroinflammation*, 2010. 7:30.

Literatur B.3 / B.4

Xu Z, Zhang F, Sun F et al. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015. (4):CD011076.

B.4 Teriflunomid

Confavreux C, O'Connor P, Comi G et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, Placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2014. 13(3):247-56.

Comi G, Miller A E, Benamor M et al. Characterizing lymphocyte counts and infection rates with long-term teriflunomide treatment: Pooled analysis of clinical trials. *Mult Scler*, 2020. 26(9):1083-92.

Coyle P K, Khatri B, Edwards K R et al. Patient-reported outcomes in relapsing forms of MS: Real-world, global treatment experience with teriflunomide from the Teri-PRO study. *Mult Scler Relat Disord*, 2017.17:107-15.

Filippini G, Del Giovane C, Clerico M et al. Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 4:CD012200.

He D, Zhang C, Zhao X et al. Teriflunomide for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016. 3:CD009882.

Hauser SL, Bar-Or A, Cohen J A et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2020. 383:546-57.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Teriflunomid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte 202, Auftrag A13-38. Köln, Dezember 2013:1-73. <https://www.iqwig.de/projekte/projekte-und-ergebnisse/> [zuletzt aufgerufen im Februar 2021].

Kalincik T, Kubala Havrdova E, Horakova D et al. Comparison of fingolimod, dimethyl fumarate and teriflunomide for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019. 90(4):458-68.

Kallmann B A, Tiel-Wilck K, Kullmann J S et al. Real-life outcomes of teriflunomide treatment in patients with relapsing multiple sclerosis: TAURUS-MS observational study. *Ther Adv Neurol Disord*, 2019. 12:1756286419835077.

Laplaud D A, Casey R, Barbin L et al. Comparative effectiveness of teriflunomide vs dimethyl fumarate in multiple sclerosis. *Neurology*, 2019. 93(7):e635-e646.

Miller A E. Oral teriflunomide in the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis: clinical evidence and long-term experience. *Ther Adv Neurol Disord*, 2017. 10(12):381-96.

Miller A E, Olsson T P, Wolinsky J S et al. Long-term safety and efficacy of teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis: Results from the TOWER extension study. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 46:102438.

Literatur B.4 / B.5

Miller A E, Vermersch P, Kappos L et al. Long-term outcomes with teriflunomide in patients with clinically isolated syndrome: Results of the TOPIC extension study. *Mult Scler Relat Disord*, 2019. 33:131-38.

Miller A E, Wolinsky J S, Kappos L et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, Placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2014. 13(10):977-86.

O'Connor P, Comi G, Freedman M S et al. Long-term safety and efficacy of teriflunomide: Nine-year follow-up of the randomized TEMSO study. *Neurology*, 2016. 86(10):920-30.

O'Connor P, Wolinsky J S, Confavreux C et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2011. 365(14):1293-303.

Vermersch P, Czonkowska A, Grimaldi L M E et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler*, 2014; 20(6):705-16.

Warnke C, Meyer Zu Hörste G, Menge T et al. Teriflunomide for treatment of multiple sclerosis. *Nervenarzt*, 2013.84(6):724-31.

B.5 Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptor-Modulatoren

Achtnichts L, Obreja O, Conen A, Fux, C A et al. cryptococcal meningoencephalitis in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod. *JAMA Neurol*, 2015. 72(10):1203-5.

Berger J R, Cree B A, Greenberg B et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after fingolimod treatment. *Neurology*, 2018. 90(20):e1815-e1821.

Burks J, Thomas M, Xiaolan Y. Adherence to disease-modifying therapies and its impact on relapse, health resource utilization, and costs among patients with multiple sclerosis. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2017. 9:251-60.

Calabresi P A, Radue E W, Goodin D et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, Placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2014. 13:545-56.

Chitnis T, Arnold D L, Banwell B et al. Trial of fingolimod versus interferon beta-1a in pediatric multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2018. 379(11):1017-27.

Cohen J A, Barkhof F, Comi G et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2010. 362(5):402-15.

Cohen J A, Arnold D L, Comi G et al. for the RADIANCE Study Group. Safety and efficacy of the selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator ozanimod in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a randomised, Placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*, 2016. 15(4):373-81.

Literatur B.5

- Cohen J A., Comi G, Selmaj K W et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2019. 18(11):1021-33.
- Comi G, Kappos L, Selmaj K W et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2019. 18(11):1009-20.
- Forrestel A K, Modi B G, Longworth S et al. Primary cutaneous cryptococcus in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod. *JAMA Neurol*, 2016. 73(3):355-56.
- Francis G, Lappos L, O'Connor P et al. Temporal profile of lymphocyte counts and relationship with infections with fingolimod therapy. *Mult Scler*, 2014. 20(4):471-80.
- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fingolimod. 01. Okt. 2015. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/165/> [zuletzt aufgerufen im Februar 2021].
- Ghadiri M, Fitz-Gerald L, Rezk A et al. Reconstitution of the peripheral immune repertoire following withdrawal of fingolimod. *Mult Scler*, 2017. 23(9):1225-32.
- Gold R, Comi G, Palace J et al. Assessment of cardiac safety during fingolimod treatment initiation in a real-world relapsing multiple sclerosis population: a phase 3b, open-label study. *J Neurol*, 2014. 261(2):267-76.
- Hatcher S E, Waubant E, Nourbakhsh B et al. Rebound syndrome in patients with multiple sclerosis after cessation of fingolimod treatment. *JAMA Neurol*, 2016. 73(7):790-94.
- Huang D. Disseminated cryptococcosis in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod. *Neurology*, 2015. 55(22):3383-86.
- Ikumi K, Ando T, Katano H et al. HSV-2-related hemophagocytic lymphohistiocytosis in a fingolimod-treated patient with MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2016. 3(4):e247.
- Kalincik T, Kubala Havrdova E, Horakova D et al. Comparison of fingolimod, dimethyl fumarate and teriflunomide for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019. 90(4):458-68.
- Kappos L, Radue E W, O'Connor P et al. A Placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2010. 362(5):387-401.
- Kappos L, Bar-Or A, Cree, B A C et al. Siponimod versus Placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*, 2018. 391(10127):1263-73.
- Kipp M. Does siponimod exert direct effects in the central nervous system? *Cells*, 2020. 9(8):1771.

Literatur B.5

- La Mantia L, Tramacere I, Firwana B et al. Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 4:CD009371.
- Laroni A, Signori A, Maniscalco G T et al. Assessing association of comorbidities with treatment choice and persistence in MS: A real-life multicenter study. *Neurology*, 2017. 89(22):2222-29.
- Linda H, von Heijne A. A case of posterior reversible encephalopathy syndrome associated with gilenya ((R)) (fingolimod) treatment for multiple sclerosis. *Front Neurol*, 2015. 6:39.
- Lublin F, Miller D H, Freedman M S et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, Plazebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2016. 387(10023):1075-84.
- Matloubian M, Lo C G, Cinamon G et al. Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. *Nature*, 2004. 427(6972):355-60.
- Pham C, Bennett I, Jithoo R. Cryptococcal meningitis causing obstructive hydrocephalus in a patient on fingolimod. *BMJ Case Rep*, 2017. 2017:bcr2017220026.
- Pilz G, Harer A, Wipfler P et al. Tumefactive MS lesions under fingolimod: a case report and literature review. *Neurology*, 2013. 81(19):1654-58.
- Rote-Hand-Brief Gilenya®. Kontraindikationen bei Patienten mit kardialen Erkrankungen. 06.11.2017.
<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-gilenya.html> [zuletzt aufgerufen im Februar 2021].
- Rote-Hand-Brief Gilenya®. Neue Kontraindikation bei Anwendung während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Verhütungsmethode anwenden. 09. Sept. 2019.
<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-gilenya.html> [zuletzt aufgerufen im Februar 2021].
- Rote-Hand-Brief Gilenya®. Aktualisierte Empfehlungen, um das Risiko arzneimittelinduzierter Leberschäden („drug-induced liver injury“, DILI) zu minimieren. 10. Nov. 2020.
<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2020/rhb-gilenya.html> [zuletzt aufgerufen im Februar 2021].
- Selmaj K, Li D K, Hartung H P et al. Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (BOLD): an adaptive, dose-ranging, randomised, phase 2 study. *Lancet Neurol*, 2013. 12(8):756-67.
- Spelman T, Frisell T, Piehl F et al. Comparative effectiveness of rituximab relative to IFN-beta or glatiramer acetate in relapsing-remitting MS from the Swedish MS registry. *Mult Scler*, 2017. 24(8):1087-95.

Literatur B.5 / B.6

Swallow E, Patterson-Lomba O, Yin L et al. Comparative safety and efficacy of ozanimod versus fingolimod for relapsing multiple sclerosis. *J Comp Eff Res*, 2020. 9(4):275-85.

Zecca C, Merlini A, Disanto G et al. Half-dose fingolimod for treating relapsing-remitting multiple sclerosis: Observational study. *Mult Scler*, 2017. 24(2):167-74.

Zimmer A, Cosloversusky M, Abraham I et al. Adherence to fingolimod in multiple sclerosis: an investigator-initiated, prospective, observational, single-center cohort study. *Patient Prefer Adherence*, 2017. 11:1815-30.

B.6 Cladribin

Cook S, Vermersch P, Comi G et al. Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRIBine Tablets treating multiple sclerosis orally) study. *Mult Scler*, 2011. 17(5):578-93.

Cook S, Leist T, Comi G et al. Safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: an integrated analysis. *Mult Scler Rel Disord*, 2019. 29:157-67.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cladribin. 17. Mai 2018. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/334/> [zuletzt aufgerufen im Februar 2021].

Giovannoni G, Comi G, Cook S et al. A Placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *New Engl J Med*, 2010. 362(5):416-26.

Giovannoni G, Soelberg Sørensen P, Cook S et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler*, 2017. 24(12):1594-604.

Leist T P, Comi G, Cree B A et al. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurol*, 2014. 13(3):257-67.

Leist T P, Weissert R. Cladribine: mode of action and implications for treatment of multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol*, 2011. 34(1):28-35.

Montalban X, Leist T P, Cohen B A et al. Cladribine tablets added to IFN-beta in active relapsing MS: The ONWARD study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2018. 5(5):e477.

Pakpoor J, Disanto G, Altmann D R et al. No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2015. 2(6):e158.

Rote-Hand-Brief Cladribin (Litak[®], Leustatin[®]). Änderungen der Produktinformation wegen des Risikos einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML). 04. Dez. 2017. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2017/rhb-cladribin.html> [zuletzt aufgerufen im Februar 2021].

B.7 Natalizumab

Bachelet D, Hässler S, Mbogning C et al. Occurrence of anti-drug antibodies against interferon-beta and natalizumab in multiple sclerosis: a collaborative cohort analysis. *PLoS One*, 2016. 11(11):e0162752.

Foley N, Nair K V, Vollmer T et al. Long-term natalizumab treatment is associated with sustained improvements in quality of life in patients with multiple sclerosis. *Patient Preference Adherence*, 2017. 11:1035-48.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Natalizumab. 16. Okt. 2008. <https://www.g-ba.de/beschluesse/737/> [zuletzt aufgerufen im Februar 2021].

Ho P R, Koendgen H, Campbell N et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol*, 2017. 16(11):925-33.

Kalincik T, Brown J W, Robertson N et al. Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol*, 2017. 16(4):271-81.

Kalincik T, Horakova D, Spelman T et al. Switch to natalizumab versus fingolimod in active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2015. 77(3):425-35.

Kapoor R, Ho P, Campbell N et al. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol*, 2018. 17(5):405-15.

Miller D H, Khan O A, Sheremata W A et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2003. 348:15-23.

O'Connor P, Goodman A, Kappos L et al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS Study. *Neurology*, 2014. 83(1):78-86.

Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G et al. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*, 2014. 76(6):802-12.

Polman C H, O'Connor P W, Havrdova E et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2006. 354: 899-910.

Prosperini L, Kinkel R P, Miravalle A A et al. Post-natalizumab disease reactivation in multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord*, 2019. 12:1-17.

Pucci, Giuliani et al. Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011. (10):CD007621.

Rudick R A, Stuart W H, Calabresi P A et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2006. 354:911-23.

Literatur B.7 / B.8

Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Melzer N et al. Natalizumab-associated PML: challenges with incidence, resulting risk, and risk stratification. *Neurology*, 2017. 88(12):1197-205.

Svenningsson A, Falk E, Celius E G et al. Natalizumab treatment reduces fatigue in multiple sclerosis. results from the TYNERGY trial; a study in the real life setting. *PLoS One*, 2013. 8(3):e58643.

Warender-Sparkes M, Spelman T, Izquierdo G et al. The effect of oral immunomodulatory therapy on treatment uptake and persistence in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2016. 22(4):520-32.

B.8 Ocrelizumab und andere Anti-CD20-Antikörper

Alping P, Frisell T, Novakova L et al. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*, 2016. 79:950-58.

Alping P, Askling J, Burman J et al. Cancer risk for fingolimod, natalizumab, and rituximab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*, 2020. 87(5):688-99.

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

Bar-Or A, Grove R A, Austin D J et al. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: The MIRROR study. *Neurology*, 2018. 90:e1805-e1814.

Bauer B, Brockmeier B, Devonshire V et al. An international discrete choice experiment assessing patients' preferences for disease-modifying therapy attributes in multiple sclerosis. *Neurodegener Dis Manag*, 2020. 10(6):369-82.

Berger J R, Malik V, Lacey S et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in rituximab-treated rheumatic diseases: a rare event. *J Neurovirol*, 2018. 24:323-331.

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

Carson K R, Evens A M, Richey E A et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood*, 2009. 113:4834-40.

Emery P, Rigby W, Tak P P et al. Safety with ocrelizumab in rheumatoid arthritis: results from the ocrelizumab phase III program. *PLoS One*, 2014. 9(2):e87379.

European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Ocrevus (EMA/790835/2017). 9 November 2017. p128-31. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ocrevus> [zuletzt aufgerufen im Februar 2021].

Literatur B.8

- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ocrelizumab. 02. Aug. 2018. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/343/> [zuletzt aufgerufen im Februar 2021].
- Granqvist M, Boremalm M, Poorghobad A et al. Comparative Effectiveness of Rituximab and Other Initial Treatment Choices for Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*, 2018. 75(3):320-27.
- Hauser SL, Bar-Or A, Comi G et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2017. 376(3) 221-34.
- Hauser S L, Waubant E, Arnold D L et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2008. 358(7):676-88.
- Hauser S L, Bar-Or A, Cohen JA et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2020a. 383(6):546-57.
- Hauser S L, Kappos L, Arnold D L et al. Five years of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis: OPERA studies open-label extension. *Neurology*, 2020b. 95(13):e1854-e1867.
- Hawker K, O'Connor P, Freedman M S et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind Plazebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*, 2019. 66:460-471.
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ocrelizumab (multiple Sklerose) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte 619, Auftrag A18-06. Köln, April 2018:1-166 und Ocrelizumab (multiple Sklerose) – Addendum zum Auftrag A18-06, Auftrag A18-38. Köln, Juni 2018:1-11. <https://www.iqwig.de/projekte/projekte-und-ergebnisse/> [zuletzt aufgerufen im Februar 2021].
- Juto A, Fink K, Al Nimer F, Piehl F. Interrupting rituximab treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis; no evidence of rebound disease activity. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 37:101468.
- Kappos L, Li D, Calabresi P A et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, Plazebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol* 378, 2011. 378:1779-87.
- Montalban X, Hauser S L, Kappos L et al. Ocrelizumab versus Plazebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2017. (3) 209-220.
- Salzer J, Svenningsson R, Alping P et al. Rituximab in multiple sclerosis: A retrospective observational study on safety and efficacy. *Neurology*, 2016. 87:2074-81.
- Sørensen P S, Lisby S, Grove R et al. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study. *Neurology*, 2014. 82:573-81.

Literatur B.8 / B.9

Spelman T, Frisell T, Piehl F et al. Comparative effectiveness of rituximab relative to IFN-beta or glatiramer acetate in relapsing-remitting MS from the Swedish MS registry. *Mult Scler*, 2017. 24(8):1087-95.

van Vollenhoven R F, Fleischmann RM, Furst DE et al. Longterm safety of rituximab: final report of the rheumatoid arthritis global clinical trial program over 11 years. *J Rheumatol*, 2015. 42:1761-66.

Wadstrom H, Frisell T, Askling J. Malignant neoplasms in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors, tocilizumab, abatacept, or rituximab in clinical practice: a nationwide cohort study from Sweden. *JAMA Intern Med*, 2017. 177:1605-12.

Wolinsky J S, Arnold D L, Brochet B et al. Long-term follow-up from the ORATORIO trial of ocrelizumab for primary progressive multiple sclerosis: a post-hoc analysis from the ongoing open-label extension of the randomised, Placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2020. 19(12):998-1009.

B.9 Alemtuzumab

CAMMS223 Trial Investigators. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2008. 359(17):1786-801.

Cohen J A, Coles A J, Arnold D L et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A Randomised Controlled Phase 3 Trial. *Lancet Neurol*, 2012. 380(9856):1819-28.

Coles A J, Fox E, Vladic A et al. Alemtuzumab more effective than interferon β -1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology*, 2012. 78(14):1069-78.

Coles A J, Cohen J A, Fox E J et al. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: efficacy and safety findings. *Neurolog*, 2017. 89(11):1117-26.

Coles, A J, Twyman C L, Arnold D L et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2012. 380(9856):1829-39.

Comi G, Alroughani R, Boster A L et al. Efficacy of alemtuzumab in relapsing-remitting MS patients who received additional courses after the initial two courses: Pooled analysis of the CARE-MS, extension, and TOPAZ studies. *Mult Scler*, 2020. 26(14):1866-76.

European Medicines Agency (EMA). Measures to minimise risk of serious side effects of multiple sclerosis medicine Lemtrada. 15. Nov. 2019.
<https://www.ema.europa.eu/en/news/measures-minimise-risk-serious-side-effects-multiple-sclerosis-medicine-lemtrada> [zuletzt aufgerufen im Februar 2021].

Freedman M S, Kaplan J M, Markovic P S. Insights into the mechanisms of the therapeutic efficacy of alemtuzumab in multiple sclerosis. *J Clin Cell Immunol*, 2013. 4(4):1000152.

Literatur B.9

Haghikia A, Dendrou C A, Schneider R et al. Severe B-cell-mediated CNS disease secondary to alemtuzumab therapy. *Lancet Neurol*, 2017. 16(2):104-6.

Havrdova E, Arnold D L, Cohen J A et al. Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up: durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. *Neurology*, 2017. 89(11):1107-16.

Holmøy T, Fevang B, Olsen D B et al. Adverse events with fatal outcome associated with alemtuzumab treatment in multiple sclerosis. *BMC Res Notes*, 2019. 12(1):497.

Holmøy T, von der Lippe H, Leegaard T M. Listeria monocytogenes infection associated with alemtuzumab – a case for better preventive strategies. *BMC Neurology*, 2017. 17(1):2015-18.

Kalincik T, Brown J W, Robertson W et al. Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol*, 2017. 16(4):271-81.

Riera R, Porfírio G J M, Torloni M R. Alemtuzumab for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. (4): CD011203.

Rote-Hand-Brief Lemtrada®. Einschränkung der Anwendung bei Multipler Sklerose aufgrund von Sicherheitsbedenken. April 2019.
<https://www.pei.de/DE/newsroom/veroeffentlichungen-arzneimittel/sicherheitsinformationen-human/sicherheitsinformationen-human-node.html>
 [zuletzt aufgerufen im Februar 2021].

Rote-Hand-Brief Lemtrada®. Einschränkung der Indikation, zusätzliche Gegenanzeigen und risikominimierende Maßnahmen. Jan. 2020.
<https://www.pei.de/DE/newsroom/veroeffentlichungen-arzneimittel/sicherheitsinformationen-human/sicherheitsinformationen-human-node.html>
 [zuletzt aufgerufen im Februar 2021].

Steingo B, Al Malik Y, Bass A D et al. Long-term efficacy and safety of alemtuzumab in patients with RRMS: 12-year follow-up of CAMMS223. *J Neurol*, 2020. 267(11):3343-53.

Wray S, Havrdova E, Snyderman D R et al. Infection risk with alemtuzumab decreases over time: pooled analysis of 6-year data from the CAMMS223, CARE-MS I, and CARE-MS II studies and the CAMMS03409 extension study. *Mult Scler*, 2019. 25(12):1605-17.

Zhang J, Shi S, Zang Y et al. 2017. Alemtuzumab versus interferon beta 1a for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 11(11):10-13.

Zhukovsky C, Sandgren S, Silfverberg T et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation compared with alemtuzumab for relapsing-remitting multiple sclerosis: an observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2021. 92(2):189-94.

Ziemssen T, Bass A D, Berkovich R et al. Efficacy and safety of alemtuzumab through 9 years of follow-up in patients with highly active disease: post hoc analysis of CARE-MS I and II patients in the TOPAZ extension study. *CNS Drugs*, 2020. 34(9):973-88.

*Literatur B.10 / B.11***B.10 Andere Immuntherapeutika**

European Medicines Agency. Questions and answers on Novantrone and associated names (mitoxantrone 2 mg/ml concentrate for solution for infusion). Outcome of a procedure under Article 30 of Directive 2001/83/EC. 28 April 2016.

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/novantrone-associated-names> [zuletzt aufgerufen im Februar 2021].

Gold R. Combination therapies in multiple sclerosis. *J Neurol*, 2008. 255[S1]:51-60.

Hartung H P, Gonsette R, König N et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a Placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet*, 2002. 360(9350):2018-25.

Havrdova E, Zivadinov R, Krasensky J et al. Randomized study of interferon beta-1a, low-dose azathioprine, and low-dose corticosteroids in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2009. 15(8):965-76.

Martinelli B, Facchi L, Rovaris M et al. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. (5):CD002127.

Massacesi L, Tramacere I, Amoroso S et al. Azathioprine versus beta interferons for relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre randomized non-inferiority trial. *PLoS One*, 2014. 9(11):e113371.

Yudkin P L, Ellison G W, Ghezzi A et al. Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet*, 1991. 338(8774):1051-5.

B.11 Sonstige Therapien

Ascherio A, Munger K L, White R et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol*, 2014. 71(3):306-14.

Burt R K, Balabanov R, Burman J, Sharrack B et al. Effect of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation versus continued disease-modifying therapy on disease progression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*, 2019. 321(2):165-74.

Camu W, Leheret P, Pierrot-Deseilligny C et al. Cholecalciferol in relapsing-remitting MS: a randomized clinical trial (CHOLINE). *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019. 6(5):e597.

Cashman K D, Ritz C, Kiely M et al. Improved dietary guidelines for vitamin D: application of individual participant data (IPD)-level meta-regression analyses. *Nutrients*, 2017. 9(5):469.

Cohen J A, Baldassari L E, Atkins H L et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for treatment-refractory relapsing multiple sclerosis: position statement from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019. 25(5):845-54.

Literatur B.11

Couloume L, Barbin L, Leray E et al. High-dose biotin in progressive multiple sclerosis: A prospective study of 178 patients in routine clinical practice. *Mult Scler*, 2020. 26(14):1898-906.

Cree B A C, Cutter G, Wolinsky J S et al. Safety and efficacy of MD1003 (high-dose biotin) in patients with progressive multiple sclerosis (SPI2): a randomised, double-blind, Placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2020. 19(12):988-97.

Degelman M L, Herman K M. Smoking and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis using the Bradford Hill criteria for causation. *Mult Scler Relat Disord*, 2017. 17(10): 207-16.

Duscha A, Gisevius B, Hirschberg S et al. Propionic acid shapes the multiple sclerosis disease course by a immunomodulatory mechanism. *Cell*, 2020. 180(6):1067-1080.e16.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on the tolerable upper intake level of vitamin D. *EFSA Journal*, 2012. 10(7):2813.

Farinotti M, Vacchi L, Simi S, et al. Dietary interventions for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 12:CD004192.

FDA Safety Communication. The FDA warns that biotin may interfere with lab tests (update). 05. Nov. 2019. <https://www.fda.gov/medical-devices/safety-communications/update-fda-warns-biotin-may-interfere-lab-tests-fda-safety-communication> [zuletzt aufgerufen im Februar 2021].

Fitzgerald K C, Sand I K, Senders A et al. Conducting dietary intervention trials in people with multiple sclerosis: Lessons learned and a path forward. *Mult Scler Relat Disord*, 2019. 37:101478.

Häusler D, Torke S, Peelen E et al. High dose vitamin D exacerbates central nervous system autoimmunity by raising T-cell excitatory calcium. *Brain*, 2019. 142(9):2737-2755.

Hedström A K, Hillert J, Olsson T et al. Alcohol as a modifiable lifestyle factor affecting multiple sclerosis risk. *JAMA Neurol*, 2014. 71(3):300-305.

Hedström A K, Olsson T, Kockum I et al. Low sun exposure increases multiple sclerosis risk both directly and indirectly. *J Neurol*, 2019. 267(4):1045-1052.

Holton K F, Kirkland A E. Moving past antioxidant supplementation for the dietary treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2020. 26(9):1012-23.

Hupperts R, Smolders J, Vieth R et al. Randomized trial of daily high-dose vitamin D₃ in patients with RRMS receiving subcutaneous interferon β -1a. *Neurology*, 2019. 93(20):e1906-e1916.

Ivashynka A, Copetti M, Naldi P et al. The impact of lifetime alcohol and cigarette smoking loads on multiple sclerosis severity. *Front Neurol*, 2019. 10:866.

Jagannath V A, Filippini G, Di Pietrantonj C et al. Vitamin D for the management of multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018. (12):CD008422.

Literatur B.11

- Koch-Henriksen N, Lauer K. Dietary sodium intake: an etiologic dead end in multiple sclerosis. *Neurology*, 2017. 89(13):1314-1315.
- Langer-Gould A, Lucas R, Xiang A H et al. MS Sunshine Study: sun exposure but not vitamin D is associated with multiple sclerosis risk in blacks and hispanics. *Nutrients*, 2018. 10(3):268.
- Marx W, Hockey M, McGuinness A J et al. The effect of emerging nutraceutical interventions for clinical and biological outcomes in multiple sclerosis: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 37:101486.
- McCullough P J, Lehrer D S, Amend J. Daily oral dosing of vitamin D₃ using 5000 to 50,000 international units a day in long-term hospitalized patients: insights from a seven year experience. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2019. 189:228-239.
- Munger K L, Hongell K, Åivo J et al. 25-Hydroxyvitamin D deficiency and risk of MS among women in the Finnish Maternity Cohort. *Neurology*, 2017. 89(15):1578-1583.
- Munger K L, Levin L I, Hollis B W et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA Neurol*, 2006. 296(23):2832-2838.
- Muraro P A, Pasquini M, Atkins H L et al. Long-term outcomes after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. *JAMA Neurol*, 2017. 74(4):459-69.
- Rasul T, Frederiksen J L. Link between overweight/obese in children and youngsters and occurrence of multiple sclerosis. *J Neurol*, 2018. 265(12):2755-2763.
- Rote Hand Brief zu biotinhaltigen Arzneimitteln: Risiko falscher Ergebnisse von Laboruntersuchungen durch Biotininterferenzen. *Bfarm* 15.05.2019. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-biotin.html> [zuletzt aufgerufen im Februar 2021].
- Rothhammer V, Quintana F J. Environmental control of autoimmune inflammation in the central nervous system. *Curr Opin Immunol*, 2016. 43:46-53.
- Salzer J, Hallmans G, Nyström M et al. Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis. *Neurology*, 2012. 79(21):2140-2145.
- Sedel F, Challe G, Vignal C et al. A novel biotin-sensitive leukodystrophy. *J Inherit Metab Dis*, 2011. 34:S267.
- Sedel F, Papeix C, Bellanger A et al. High doses of biotin in chronic progressive multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler Relat Disord*, 2015. 4(2):159-69.
- Sharack B, Saccardi R, Alexander T et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE). *Bone Marrow Transplant*, 2020. 55(2):283-306.

Literatur B.11 / C.1

Simpson S Jr, Wang W, Otahal P et al. Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019. 90(11):1193-1200.

Smolders J, Torkildsen Ø, Camu W, Holmøy T. An update on vitamin D and disease activity in multiple sclerosis. *CNS Drugs*, 2019. 33(12):1187-1199.

Tourbah A, Gout O, Vighetto A et al. MD1003 (high-dose pharmaceutical-grade biotin) for the treatment of chronic visual loss related to optic neuritis in multiple sclerosis: a randomized, double-blind, Placebo-controlled study. *CNS Drugs*, 2018. 32(7):661-72.

Tourbah A, Lebrun-Frenay C, Edan G et al. MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: a randomised, double-blind, Placebo-controlled study. *Mult Scler*, 2016. 22(13):1719-31.

C Besondere Situationen

C.1 MS und Schwangerschaft

Alroughani R, Alowayesh M S, Ahmed S F et al. Relapse occurrence in women with multiple sclerosis during pregnancy in the new treatment era. *Neurology*, 2018. 90:e840-e846.

Andersen J B, Moberg J Y, Spelman T et al. Pregnancy outcomes in men and women treated with teriflunomide. a population-based nationwide danish register study. *Front Immunol*, 2018. 23;9:2706.

Barataud-Reilhac A, Kerbrat S, Roux J et al. Teriflunomide-exposed pregnancies in a French cohort of patients with multiple sclerosis. *Neurol Clin Pract*, 2020. 10(4):287-97.

Bove R, Rankin K, Lin C et al. Effect of assisted reproductive technology on multiple sclerosis relapses: Case series and meta-analysis. *Mult Scler*, 2020. 26:1410-19.

Brandt-Wouters E, Gerlach O H, Hupperts R M. The effect of postpartum intravenous immunoglobulins on the relapse rate among patients with multiple sclerosis. *Int J Gynaecol Obstet*, 2016. 134(2):194-96.

Celius E G, Ciplea A I, Drulovic J et al. Alemtuzumab and pregnancy – case series from the German MS and Pregnancy Registry, Norway and Serbia. *ECTRIMS*, 2018. Poster 915.

Chakravarty E F, Murray E R, Kelman A et al. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood*, 2011. 117(5):1499-506.

Ciplea A I, Langer-Gould A, de Vries A et al. Monoclonal antibody treatment during pregnancy and/or lactation in women with MS or neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020a. 7(4):e723.

Literatur C.1

Ciplea AI, Langer-Gould A, Stahl A et al. Safety of potential breast milk exposure to IFN- β or glatiramer acetate: One-year infant outcomes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020b. 7(4):e757.

Cocco E, Sardu C, Gallo P et al. Frequency and risk factors of mitoxantrone-induced amenorrhea in multiple sclerosis: the FEMIMS study. *Mult Scler*, 2008. 14(9):1225-33.

Confavreux C, Hutchinson M, Hours M M et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 1998. 339(5):285-91.

Correale J, Farez M F, Ysrraelit M C. Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Ann Neurol*, 2012. 72(5):682-94.

Coyle P K, Sinclair S M, Scheuerle A E et al. Final results from the Betaferon (interferon beta-1b) Pregnancy Registry: a prospective observational study of birth defects and pregnancy-related adverse events. *BMJ Open*, 2014. 4(5):e004536.

Dahl J, Myhr K M, Daltveit A K et al. Pregnancy, delivery and birth outcome in different stages of maternal multiple sclerosis. *J Neurol*, 2008. 255(5):623-27.

Das G, Damotte V, Gelfand JM et al. Rituximab before and during pregnancy: A systematic review, and a case series in MS and NMOSD. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2018. 5(3):e453.

De Giglio L, Gasperini C, Tortorella C et al. Natalizumab discontinuation and disease restart in pregnancy: a case series. *Acta Neurol Scand*, 2015. 131(5):336-40.

De Steenwinkel F D O, Dohlhain R J, Hazes J M et al. Does prednisone use or disease activity in pregnant women with rheumatoid arthritis influence the body composition of their offspring? *Reprod Toxicol*, 2017. 71:118-23.

D'Hooghe M B, Nagels G, Uitdehaag B M. Long-term effects of childbirth in MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010. 81(1):38-41.

Ebrahimi N, Herbstritt S, Gold R et al. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. *Mult Scler*, 2015. (2):198-205.

EMA. Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling. European Medicines Agency, 2008. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003307.pdf [zuletzt aufgerufen im Februar 2021].

Everage N J, Jones C C, Hellwig K et al. Pregnancy outcomes from an international registry of patients treated with delayed-release dimethyl fumarate. *ECTRIMS*, 2018. Poster 603.

Literatur C.1

Expertengruppe Off-Label Neurologie/Psychiatrie. Bewertung der Expertengruppe Off-Label – Fachbereich Neurologie/Psychiatrie nach § 35c Abs. 1 SGB V zur Anwendung von Intravenösen Immunglobulinen (IVIg) bei der Multiplen Sklerose, Addendum 1. Bfarm, 2018.

https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/Zugelassene_Arzneimittel/Expertengruppen_OffLabel/Bewertungen/Ivlg.html [zuletzt aufgerufen im Februar 2021].

Fragoso Y D, Boggild M, Maclas-Islas M A et al. The effects of long-term exposure to disease-modifying drugs during pregnancy in multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2013. 115(2):154-59.

Frau J, Coghe G, Casanova P et al. Pregnancy planning and outcomes in patients with multiple sclerosis after mitoxantrone therapy: a monocentre assessment. *Eur J Neurol*, 2018. 25(8):1063-68.

Friend S, Richman S, Bloomgren G et al. Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri® (natalizumab) pregnancy exposure registry: a global, observational, follow-up study. *BMC Neurol*, 2016. 16(1):150.

Giovannoni G, Galazka A, Schick R et al. Pregnancy Outcomes during the Clinical Development of Cladribine in Multiple Sclerosis: An Integrated Analysis of Safety. *Drug Safety*, 2020. 43(7):635-43.

Geissbühler Y, Vile J, Koren G et al. Evaluation of pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis after fingolimod exposure. *Ther Adv Neurol Disord*, 2018. 11:1756286418804760.

Gold R, Phillips J T, Havrdova E, Bar-Or A et al. Delayed-release dimethyl fumarate and pregnancy: preclinical studies and pregnancy outcomes from clinical trials and postmarketing experience. *Neurol Ther*, 2015. 4(2):93-104.

Haas J, Hommes O R. A dose comparison study of IVIg in postpartum relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2007. 13(7):900-8.

Haghikia A, Langer-Gould A, Rellensmann G et al. Natalizumab use during the third trimester of pregnancy. *JAMA Neurol*, 2014. 71(7):891-95.

Hakkarainen KM, Juuti R, Burkill S et al. Pregnancy outcomes after exposure to interferon beta: a register-based cohort study among women with MS in Finland and Sweden. *Ther Adv Neurol Disord*, 2020. 13:1756286420951072.

Hellwig K, Beste C, Brune N et al. Increased MS relapse rate during assisted reproduction technique. *J Neurol*, 2008a. 255:592-593.

Hellwig K, Brune N, Haghikia A et al. Reproductive counselling, treatment and course of pregnancy in 73 German MS patients. *Acta Neurol Scand*, 2008b. 118:24-28.

Literatur C.1

- Hellwig K, Caron F D, Wicklein E et al. Pregnancy outcomes from the global pharmacovigilance database on interferon beta-1b exposure. *Ther Adv Neurol Disord*, 2020. 13:1756286420910310.
- Hellwig K, Gold R. Glatiramer acetate and interferon-beta throughout gestation and postpartum in women with multiple sclerosis. *J Neurol*, 2011. 258(3):502-3.
- Hellwig K, Haghikia A, Agne H et al. Protective effect of breastfeeding in postpartum relapse rate of mothers with multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 2009a. 66:1580-1581. Author reply 1581.
- Hellwig K, Haghikia A, Rockhoff M et al. Multiple sclerosis and pregnancy: experience from a nationwide database in Germany. *Ther Adv Neurol Disord*, 2012. 5(5):247-53.
- Hellwig K, Rog D, McGuigan C et al. An international registry tracking pregnancy outcomes in women treated with dimethyl fumarate. *ECTRIMS*, 2019. Poster 1147.
- Hellwig K, Schimrigk S, Beste C et al. Increase in relapse rate during assisted reproduction technique in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol*, 2009b. 61:65-68.
- Herbstritt S, Langer-Gould A, Rockhoff M et al. Glatiramer acetate during early pregnancy: A prospective cohort study. *Mult Scler*, 2016. 22(6):810-6.
- Hoffmann F, Kraft A, Heigl F et al. Tryptophan immunoadsorption during pregnancy and breastfeeding in patients with acute relapse of multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Ther Adv Neurol Disord*, 2018. 11:1756286418774973.
- Horvat Ledinek A H, Brecl Jakob G, Jerše J et al. Intravenous immunoglobulins for the prevention of postpartum relapses in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 38:101519.
- Juto A, Fink K, Al Nimer F et al. Interrupting rituximab treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis; no evidence of rebound disease activity. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 37:101468.
- Karlsson G, Frankis G, Koren G et al. Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology*, 2014. 82(8):674-80.
- Kieseier B C, Benamor M. Pregnancy outcomes following maternal and paternal exposure to teriflunomide during treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol Ther*, 2014. 3(2):133-38.
- Krysko K M, LaHue S C, Anderson A et al. Minimal Breast Milk Transfer of Rituximab, a Monoclonal Antibody Used in Neurological Conditions. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019. 7(1):e637.
- Kümpfel T, Thiel S, Meinl A et al. Anti CD20 therapies and pregnancy in neuroimmunological disorders – a case series from Germany. *ECTRIMS*, 2019. Poster 412.

Literatur C.1

- Kümpfel T, Thiel S, Meinl A et al. Long-term exposure to natalizumab during pregnancy – a prospective case series from the German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry. ECTRIMS, 2017. Abstract 204.
- LaHue S C, Anderson A, Krysko K M et al. Transfer of monoclonal antibodies into breastmilk in neurologic and non-neurologic diseases. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020. 7:e769.
- Langer-Gould A, Huang S M, Gupta R et al. Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 2009. 66:958-63.
- Langer-Gould A, Smith J B, Albers K B et al. Pregnancy-related relapses and breastfeeding in a contemporary multiple sclerosis cohort. *Neurology*, 2020. 94(18):e1939-e1949.
- Langer-Gould A, Smith J B, Hellwig K et al. Breastfeeding, ovulatory years, and risk of multiple sclerosis. *Neurology*, 2017. 89(6):563-69.
- Laplaud D A, Leray E, Bariere P et al. Increase in multiple sclerosis relapse rate following in vitro fertilization. *Neurology*, 2006. 66:1280-81.
- Lau C, Narotsky M G, Lui D et al. Exposure-disease continuum for 2-chloro-2'-deoxyadenosine (2-CdA), a prototype teratogen: induction of lumbar hernia in the rat and species comparison for the teratogenic responses. *Teratology*, 2002. 66(1):6-18.
- MacDonald S C, McElrath T F, Hernández-Díaz S. Pregnancy outcomes in women with multiple sclerosis. *Am J Epidemiol*, 2019. 188(1):57-66.
- Meinl I, Havla J, Hohlfeld R. Recurrence of disease activity during pregnancy after cessation of fingolimod in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2017. 1352458517731913.
- Oh J, Achiron A, Celius EG, Chambers C et al. Pregnancy outcomes and postpartum relapse rates in women with RRMS treated with alemtuzumab in the phase 2 and 3 clinical development program over 16 years. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 43:102146.
- Oreja-Guevara C, Wray S, Buffels R et al. Pregnancy outcomes in patients treated with ocrelizumab. *J Neurol Sci*, 2019. 405 [Suppl.]:311-12.
- Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology*, 2000. 62:385-92.
- Pauliat E, Onken M, Weber-Schoendorfer C et al. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fingolimod: A collaborative ENTIS study. *Mult Scler*, 2020. Jun 15:1352458520929628 [Epub ahead of print].
- Portaccio E, Annovazzi P, Ghezzi A et al. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: Fetal risks. *Neurology*, 2018a. 90(10):e823-e831.
- Portaccio E, Moiola L, Martinelli V et al. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: II: Maternal risks. *Neurology*, 2018b. 90(10):e832-e839.

Literatur C.1

- Razaz N, Piehl F, Frisell T, Langer-Gould A M et al., Disease activity in pregnancy and postpartum in women with MS who suspended rituximab and natalizumab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020. 7(6):e903.
- Rog D, Oh J, Chambers C. Pregnancy outcomes in patients with RRMS treated with alemtuzumab from the clinical development program. *ECTRIMS*, 2017. Poster 749.
- Rolfes M, Rutatangwa A, Waubant E, Krysko KM. Ocrelizumab exposure in the second trimester of pregnancy without neonatal B-cell depletion. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 45:102398.
- Rote-Hand-Brief. Fingolimod (Gilenya®): Neue Kontraindikation bei Anwendung während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Nürnberg, 02.09.2019 [abrufbar unter www.bfarm.de]
- Sandberg-Wollheim M, Neudorfer O, Grinspan A et al. Pregnancy Outcomes from the Branded Glatiramer Acetate Pregnancy Database. *Int J MS Care*, 2018. 20(1):9-14.
- Sepúlveda M, Montejo C, Llufríu S et al. Rebound of multiple sclerosis activity after fingolimod withdrawal due to planning pregnancy: Analysis of predisposing factors. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 38:101483.
- Smith J B, Hellwig K, Fink K et al. Rituximab, MS, and pregnancy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020. 7(4):e734.
- Thiel S, Langer-Gould A, Rockhoff M et al. Interferon-beta exposure during first trimester is safe in women with multiple sclerosis-A prospective cohort study from the German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry. *Mult Scler*, 2016. 22(6):801-9.
- Triplett J D, Vijayan S, Rajanayagam S et al. Pregnancy outcomes amongst multiple sclerosis females with third trimester natalizumab use. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 40:101961.
- Tuohy O, Costelloe L, Hill-Cawthorne G et al. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015. 86(2):208-15.
- Vukusic S, Coyle P K, Jurgensen S et al. Pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis treated with teriflunomide: Clinical study data and 5 years of post-marketing experience. *Mult Scler*, 2019. 26(7):829-36.
- Vukusic S, Durand-Dubief F, Benoit A et al. Natalizumab for the prevention of post-partum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2015. 21(7):953-55.
- Vukusic S, Hutchinson M, Hours M et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain*, 2004. 127(Pt 6):1353-60.
- Winkelmann A, Sommer P S, Hecker M et al. Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis: A prospective, rater-blinded analysis of relapse rates during pregnancy and the postnatal period. *CNS Neurosci Ther*, 2019. 25(1):78-85.

Literatur C.1/ C.2

Zuluaga M I, Otero-Romero S, Rovira A et al. Menarche, pregnancies, and breastfeeding do not modify long-term prognosis in multiple sclerosis. *Neurology*, 2019. 92(13):e1507-e1516.

C.2 MS bei Älteren, Kindern und Jugendlichen

Alroughani R, Akhtar S, Ahmed S et al. Is time to reach EDSS 6.0 faster in patients with late-onset versus young-onset multiple sclerosis? *PLoS One*, 2016. 11(11):e0165846.

Amato M P, Fonderico M, Portaccio E et al. Disease-modifying drugs can reduce disability progression in relapsing multiple sclerosis. *Brain*, 2020. 143(10):3013-24.

Aubert-Broche B, Fonov V, Narayanan S et al. Onset of multiple sclerosis before adulthood leads to failure of age-expected brain growth. *Neurology*, 2014. 83:2140-46.

Belam A L, Krupp L B, Olsen C S et al. Characteristics of children and adolescents with multiple sclerosis. *Pediatrics*, 2016. 138(1):e20160120.

Bove R M, Healy B, Augustine A et al. Effect of gender on late-onset multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2012. 18(10):1472-9.

Chitnis T, Arnold D L, Banwell B et al. PARADIGMS: a randomized, double-blind study of fingolimod versus interferon beta-1a in paediatric multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2018. 379:1017-27.

Chitnis T, Tenenbaum S, Banwell B et al. Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2012. 18:116-27.

Fadda G, Brown RA, Longoni G et al.; Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. MRI and laboratory features and the performance of international criteria in the diagnosis of multiple sclerosis in children and adolescents: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*, 2018. 2(3):191-204.

Ghezzi A, Amato M P, Makhani N et al. Pediatric multiple sclerosis: Conventional first-line treatment and general management. *Neurology*, 2016. 87:S97-S102.

Gorman M P, Healy B C, Polgar-Turcsanyi M et al. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 2009. 66:54-9.

Grebenciucova E, Berger J R. Immunosenescence: the role of aging in the predisposition to neuro-infectious complications arising from the treatment of multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2017. 17(8):61.

Guillemin F, Baumann C, Epstein J et al. Older age at multiple sclerosis onset is an independent factor of poor prognosis: a population-based cohort study. *Neuroepidemiology*, 2017. 48:179-87.

Habes M, Sotiras A, Erus G et al. White matter lesions: Spatial heterogeneity, links to risk factors, cognition, genetics, and atrophy. *Neurology*, 2018. 91(10):e964-e975.

Literatur C.2

Hua L H, Fan T H, Conway D et al. Discontinuation of disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis over age 60. *Mult Scler*, 2019. 25(5):699-708.

Hua L H, Hersh C M, Tian F et al. Clinical characteristics of a large multi-center cohort of people with multiple sclerosis over age 60. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 47:102637.

Huppke P, Huppke B, Ellenberger D et al. Therapy of highly active pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2017. 25(1):72-80.

Kappus N, Weinstock-Guttman B, Hagemeyer J et al. Cardiovascular risk factors are associated with increased lesion burden and brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016. 87(2):181-7.

Kis B, Rumberg B, Berlit P. Clinical characteristics of patients with late-onset multiple sclerosis. *J. Neurol*, 2008. 255(5):697-702.

Kornek B, Bernert G, Balassy C et al. Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis. *Neuropediatrics*, 2003. 34(3):120-26.

Krysko K M, Graves J S, Rensel M et al. US network of pediatric MS centers. Real-world effectiveness of initial disease-modifying therapies in pediatric multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2020. 88(1):42-55.

Krupp L B, Tardieu M, Amato M P et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler*, 2013. 19:1261-7.

Martinelli V, Rodegher M, Moiola L et al. Late onset multiple sclerosis: clinical characteristics, prognostic factors and differential diagnosis. *Neurol Sci*, 2004. 25 Suppl 4:S350-5.

Polliack M L, Barak Y, Achiron A. Late-onset multiple sclerosis. *J Am Geriatr Soc*, 2001. 49(2):168-71.

Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl Med*, 2007. 356(25):2603-13.

Rostasy K, Bajer-Kornek B, Venkateswaran S et al. Differential diagnosis and evaluation in pediatric inflammatory demyelinating disorders. *Neurology*, 2016. 87 (Suppl 2):S28-S37.

S1-Leitlinie Pädiatrische Multiple Sklerose (AWMF-Registrierungsnummer 022/014). Stand 01/2016 <https://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html> [zuletzt aufgerufen im Februar 2021].

Shirani A, Zhao Y, Petkau J et al. Multiple sclerosis in older adults: the clinical profile and impact of interferon Beta treatment. *Biomed Res Int*, 2015. 2015:451912.

Signori A, Schiavetti I, Gallo F et al. Subgroups of multiple sclerosis patients with larger treatment benefits: a meta-analysis of randomized trials. *Eur J Neurol*, 2015. 22(6):960-6.

Literatur C.2 / C.3 / D.1

- Tenembaum S N, Banwell B, Pohl D et al. Subcutaneous interferon Beta-1a in pediatric multiple sclerosis: a retrospective study. *J Child Neurol*, 2013. 28:849-56.
- Thompson A J, Banwel B L, Barkhof F et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*, 2018. 17(2):162-73.
- Tremlett H, Devonshire V. Is late-onset multiple sclerosis associated with a worse outcome? *Neurology*, 2006. 67(6):954-9.
- Vaughn C B, Jakimoversuski D, Kavak K S et al. Epidemiology and treatment of multiple sclerosis in elderly populations. *Nat Rev Neurol*, 2019. 15(6):329-42.
- Waubant E, Banwell B, Wassmer E et al. Clinical trials of disease-modifying agents in pediatric MS: Opportunities, challenges, and recommendations from the IPMSSG. *Neurology*, 2019. 92(22):e2538-e2549.
- Weideman A M, Tapia-Maltos M A, Johnson K et al. Meta-analysis of the age-dependent efficacy of multiple sclerosis treatments. *Front Neurol*, 2017. 8:577.
- Weinstock-Guttman B, Zivadinov R, Horakova D et al. Lipid profiles are associated with lesion formation over 24 months in interferon- β treated patients following the first demyelinating event. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013. 84(11):1186-91.

C.3 Besonderheiten bei der Therapieumstellung

- Freedman M S, Wolinsky J S, Truffinet P et al. A randomized trial of teriflunomide added to glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis. *Mult Sler J Exp Trans Clin*, 2015. 1:2055217315618687.
- Freedman M S, Wolinsky J S, Wamil B et al. Teriflunomide added to interferon-beta in relapsing multiple sclerosis: a randomized phase II trial. *Neurology*, 2012. 78(23):1877-1885.
- Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose. KKNMS-Qualitätshandbuch MS / NMOSD, Januar 2020. <https://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/fachinformationen/qualitaetshandbuch/> [zuletzt aufgerufen im Februar 2021]

D Symptombezogene Therapie

D.1 Einleitung

- Coenen M, Cieza A, Freeman J et al. The development of ICF Core Sets for multiple sclerosis: results of the International Consensus Conference. *J Neurol*, 2011. 258(8):1477-88.
- Degener T. Die UN-Behindertenrechtskonvention – ein neues Verständnis von Behinderung, in: Theresia Degener, Elke Diehl (Hrsg.): Handbuch Behindertenrechtskonvention. Bundeszentrale für politische Bildung, Bonn 2015, S. 55-74.

Literatur D.1 / D.2

- Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 1 – Einleitung und methodisches Vorgehen, Ataxie und Tremor. *Nervenarzt*, 2017a. 88(12):1421-27.
- Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 2 – Gangstörung und Spastik. *Nervenarzt*, 2017b. 88(12):1428-34.
- Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 3 – Blasenfunktionsstörungen. *Nervenarzt*, 2018a; 89(2):184-92.
- Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 4 – Störungen der Sexualfunktion und der Augenbewegungen. *Nervenarzt*, 2018b. 89(2):193-97.
- Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 5 – Fatigue. *Nervenarzt*, 2018c. 89(4):446-52.
- Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 6 – kognitive Störungen und Rehabilitation. *Nervenarzt*, 2018d. 89(4):453-59.
- Holper L, Coenen M, Weise A, Stucki G et al. Characterization of functioning in multiple sclerosis using the ICF. *J Neurol*, 2010. 257(1):103-13.

D.2 Spastik

- Amatya B, Khan F, La M L et al. Non pharmacological interventions for spasticity in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. (2):CD009974.
- Collin C, Ehler E, Waberszinek G et al. A double-blind, randomized, Plazebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurol Res*, 2010. 32(5):451-59.
- Cutter N C, Scott D D, Johnson J C et al. Gabapentin effect on spasticity in multiple sclerosis: a Plazebo-controlled, randomized trial. *Arch Phys Med Rehabil*, 2000. 81(2):164-69.
- Farar J T, Troxel A B, Stott C et al. Validity, reliability and clinical importance of change in a 0-10 numeric rating scale measure of spasticity: a post hoc analysis of a randomized, double-blind, Plazebo-controlled trial. *Clin Ther*, 2008. 30(5):974-85.
- Flachenecker P, Henze T, Zettl U K. Spasticity in patients with multiple sclerosis – clinical characteristics, treatment and quality of life. *Acta Neurol Scand*, 2014. 129(3):154-62.
- Fleuren J F, Voerman G E, Erren-Wolters C V et al. Stop using the Ashworth Scale for the assessment of spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010. 81(1):46-52.
- Giovannelli M, Borriello G, Castri P et al. Early physiotherapy after injection of botulinum toxin increases the beneficial effects on spasticity in patients with multiple sclerosis. *Clin Rehabil*, 2007. 21(4):331-37.

Literatur D.2 / D.3

Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 2 – Gangstörung und Spastik. *Nervenarzt*, 2017. 88(12):1428-34.

Henze T, von Mackensen S, Lehrieder G et al. Linguistic and psychometric validation of the MSSS-88 questionnaire for patients with multiple sclerosis and spasticity in Germany. *Health Qual Life Outcomes*, 2014. 12:119.

Hugos C I, Cameron M H. MS Spasticity: Take Control (STC) for ambulatory adults: protocol for a randomized controlled trial. *BMC Neurol*, 2020. 20:368.

Markova J, Essner U, Akmaz B et al. Sativex® as add-on therapy versus further optimized first-line ANTispastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity: a double-blind, Placebo-controlled randomised clinical trial. *Int J Neurosci*, 2018. 129(2):119-28.

Mills P B, Dossa F. Transcutaneous electrical nerve stimulation for management of limb spasticity: a systematic review. *Am J Phys Med Rehabil*, 2016. 95(4):309-18.

Novotna A, Mares J, Ratcliffe S et al. A randomized, double-blind, Placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 2011. 18(9):1122-31.

Otero-Romero S, Sastre-Garriga J, Comi G et al. Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: systematic review and consensus paper. *Mult Scler*, 2016. 22(11):1386-96.

Paisley S, Beard S, Hunn A, Wight J. Clinical effectiveness of oral treatments for spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler*, 2002. 8(4):319-29.

Wade D T, Collin C, Stott C et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex® (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2010. 16(6):707-14.

Zettl U K, Rommer P, Hipp P et al. Evidence for the efficacy and effectiveness of THC-CBD oromucosal spray in symptom management of patients with spasticity due to multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*, 2016. 9(1):9-30.

D.3 Gangstörung und eingeschränkte Mobilität

Baert I, Freeman J, Smedal T et al. Responsiveness and clinically meaningful improvement, according to disability level, of five walking measures after rehabilitation in multiple sclerosis: a European multicenter study. *Neurorehabil Neural Repair*, 2014. 28(7):621-31.

Gasperini C, Hupperts R, Lycke J et al. Prolonged-release fampridine treatment improved subject-reported impact of multiple sclerosis: Item-level analysis of the MSIS-29. *J Neurol Sci*, 2016. 370:123-31.

Goodman A D, Brown T R, Edwards K R et al. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2010. 68(4):494-502.

Literatur D.3 / D.4

- Goodman A D, Brown T R, Krupp L B et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol*, 2009. 373(9665):732-38.
- Heesen C, Bohm J, Reich C et al. Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable. *Mult Scler*, 2008. 14(7):988-91.
- Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 2 – Gangstörung und Spastik. *Nervenarzt*, 2017. 88(12):1428-34.
- Plummer P. Critical appraisal of evidence for improving gait speed in people with multiple sclerosis: dalfampridine versus gait training. *Int J MS Care*, 2016. 18(3):105-15.
- Tholen R, Dettmers C, Henze T et al. Bewegungstherapie zur Verbesserung der Mobilität bei Patienten mit Multipler Sklerose. Konsensusfassung für die Leitlinie der DGNR in Zusammenarbeit mit Physio Deutschland – Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e. V. *Neurol Rehabil*, 2019. 25:3-40.
- Yapundich R, Applebee A, Bethoux F et al. Evaluation of dalfampridine extended release 5 and 10 mg in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Int J MS Care*, 2015. 17(3):138-45.

D.4 Ataxie und Tremor

- Albrecht H, Schwecht M, Pöllmann W et al. Lokale Eisapplikation in der Therapie der gliedkinetischen Ataxie. Klinisches Assessment positiver Behandlungseffekte bei Patienten mit Multipler Sklerose. *Nervenarzt*, 1998. 69(12):1066-73.
- Armutlu K, Karabudak R, Nurlu G. Physiotherapy approaches in the treatment of ataxic multiple sclerosis: a pilot study. *Neurorehabil Neural Repair*, 2001. 15(3):203-11.
- Berg K, Wood-Dauphinee S, Williams J I. The Balance Scale: reliability assessment with elderly residents and patients with an acute stroke. *Scand J Rehabil Med*, 1995. 27(1):27-36.
- Brandmeir N J, Murray A, Cheyuo C et al. Deep brain stimulation for multiple sclerosis tremor: a meta-analysis. *Neuromodulation*, 2020. 23(4):463-68.
- Collin C, Wade D T, Davies S et al. The Barthel ADL Index: A reliability study. *Int Disabil Stud*, 1988. 10(2):61-63.
- Deuschl G et al. Tremor. S1 Leitlinie, 2012. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, online: dgn.org/wp-content/uploads/2013/01/030-011l_S1_Tremor_2012-verlaengert.pdf [zuletzt aufgerufen im Februar 2021].
- Feys P, Helsen W, Liu X et al. Effects of peripheral cooling on intention tremor in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005. 76(3):373-79.

Literatur D.4

- Feys P, Lamers I, Frankis G et al. Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. The Nine-Hole Peg Test as a manual dexterity performance measure for multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2017. 23(5):711-20.
- Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 1 – Methodisches Vorgehen, Ataxie und Tremor. *Nervenarzt*, 2017. 88(12):1421-27.
- Koch M, Mostert J, Heersema D et al. Tremor in multiple sclerosis. *J Neurol*, 2007. 25(4):133-45.
- Marrosu F, Maleci A, Cocco E et al. Vagal nerve stimulation improves cerebellar tremor and dysphagia in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2007. 13(9):1200-02.
- Mehanna R, Machado A G, Oravivattanakul S et al. Comparing two deep brain stimulation leads to one in refractory tremor. *Cerebellum*, 2014. 13(4):25-432.
- Mills R J, Yap L, Young C A. Treatment for ataxia in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007. (1):CD005029.
- Naderi F, Javadi S A, Motamedi M et al. The efficacy of primidone in reducing severe cerebellar tremors in patients with multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol*, 2012. 35(5):224-26.
- Oliveria S F, Rodriguez R L, Bowers D et al. Safety and efficacy of dual-lead thalamic deep brain stimulation for patients with treatment-refractory multiple sclerosis tremor: a single-centre, randomised, single-blind, pilot trial. *Lancet Neurol*, 2017. 16(9):691-700.
- Schniepp R, Jakl V, Wuehr M et al. Treatment with 4-aminopyridine improves upper limb tremor of a patient with multiple sclerosis: a video case report. *Mult Scler*, 2013. 19(4):506-8.
- Schroeder A, Linker R A, Lukas C et al. Successful treatment of cerebellar ataxia and tremor in multiple sclerosis with topiramate: a case report. *Clin Neuropharmacol*, 2010. 33(6):317-18.
- Sechi G, Agnetti V, Sulas F M et al. Effects of topiramate in patients with cerebellar tremor. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2003. 27(6):1023-27.
- Thevathasan W, Schweder P, Joint C et al. Permanent tremor reduction during thalamic stimulation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011. 82(4):419-422.
- Timmermann L, Deuschl G, Fogel W et al. Tiefe Hirnstimulation bei Multiple-Sklerose-Tremor. *Empfehlungen der Dt. Arbeitsgemeinschaft Tiefe Hirnstimulation. Nervenarzt*, 2009. 80:673-77.
- Van Der Walt A, Sung S, Spelman T et al. A double-blind, randomized, controlled study of botulinum toxin type A in MS-related tremor. *Neurology*, 2012. 79(1):92-99.
- Wiles C M, Newcombe R G, Fuller K J et al. Controlled randomised crossover trial of the effects of physiotherapy on mobility in chronic multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001. 70(2):174-79.

D.5 Fatigue

Achiron A, Givon U, Magalashvili D et al. Effect of alfacalcidol on multiple sclerosis-related fatigue: a randomized, double-blind Placebo-controlled study. *Mult Scler*, 2015. 21(6):767-75.

Broicher S D, Filli L, Geisseler O et al. Positive effects of fampridine on cognition, fatigue and depression in patients with multiple sclerosis over 2 years. *J Neurol*, 2018. 265(5):1016-25.

Brown J N, Howard C A, Kemp D W. Modafinil for the treatment of multiple sclerosis-related fatigue. *Ann Pharmacother*, 2010. 44(6):1098-103.

Claros-Salinas D, Dittmer N, Neumann M et al. Induction of cognitive fatigue in MS patients through cognitive and physical load. *Neuropsychol Rehabil*, 2013. 23(2):182-201.

Flachenecker P. Fatigue bei Multipler Sklerose. Diagnostische und therapeutische Aspekte. *Nervenheilkunde*, 2015. 34(09):685-89.

Flachenecker P. Fatigue bei Multipler Sklerose – pathophysiologische Aspekte und Abgrenzung zur Depression. *Ärztliche Psychotherapie*, 2017a. 12(2):93-101.

Flachenecker P, Kobelt G, Berg J et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Germany. *Mult Scler*, 2017b. 23(2_suppl):78-90.

Flachenecker P, Kümpfel T, Kallmann B et al. Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler*, 2002. 8(6):523-26.

Flachenecker P, Meissner H. Fatigue in multiple sclerosis presenting as acute relapse: subjective and objective assessment. *Mult Scler*, 2008. 14(2):274-77.

Flachenecker P, Meissner H, Frey R et al. Neuropsychological training of attention improves MS-related fatigue: results of a randomized, Placebo-controlled, double-blind pilot study. *Eur Neurol*, 2017c. 78(5-6):312-17.

Flachenecker P, Müller G, König H et al. Fatigue bei multipler Sklerose: Entwicklung und Validierung des „Würzburger Erschöpfungs-Inventar bei Multipler Sklerose“ (WEIMuS). *Nervenarzt*, 2006. 77(2):165-66.

Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 5 – Fatigue. *Nervenarzt*, 2018. 89(4):446-52.

Khan F, Amatya B. Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Systematic Reviews. *Arch Phys Med Rehabil*, 2017. 98(2):353-67.

Kluger B M, Krupp L B, Enoka R M. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology*, 2013; 80(4):409-16.

Möller F, Pöttgen J, Brömel F et al. HAGIL (Hamburg Vigil Study): a randomized Placebo-controlled double-blind study with modafinil for treatment of fatigue in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2011. 17(8):1002-9.

Literatur D.5 / D.6

- Nourbakhsh B, Revirajan N, Morris B et al. Safety and efficacy of amantadine, modafinil, and methylphenidate for fatigue in multiple sclerosis: a randomised, Placebo-controlled, crossover, double-blind trial. *Lancet Neurol*, 2021. 20:38-48.
- Penner I K, Raselli C, Stocklin M et al. The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC): validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue. *Mult Scler*, 2009. 15(12):1509-17.
- Pucci E, Branas P, D'Amico R et al. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007. (2):CD002818.
- Rommer P S, Eichstädt K, Ellenberger D et al. Symptomatology and symptomatic treatment in multiple sclerosis: Results from a nationwide MS registry. *Mult Scler*, 2018. 25(12):1641-52.
- Sehle A, Vieten M, Sailer S et al. Objective assessment of motor fatigue in multiple sclerosis: the Fatigue index Kliniken Schmieder (FKS). *J Neurol*, 2014. 261(9):1752-62.
- Sterz C, Ellenberger D, Friede T et al. Employment-associated factors in multiple sclerosis – results of a cross-sectional study in Germany. *Edorium J Disabil Rehabil*, 2016. 2:24-33.
- Veauthier C, Hasselmann H, Gold S M. The Berlin Treatment Algorithm: recommendations for tailored innovative therapeutic strategies for multiple sclerosis-related fatigue. *EPMA J*, 2016. 7:25
- Voelter H U, Hildebrandt H, Kastrup A. MS-assoziierte Fatigue – Welche Immuntherapie hilft? *Akt Neurol*, 2016. 43(08):511-18.
- Weinges-Evers N, Brandt A U, Bock M et al. Correlation of self-assessed fatigue and alertness in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2010. 16(9):1134-40.
- Yang T T, Wang L, Deng X Y et al. Pharmacological treatments for fatigue in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*, 2017. 380:256-61.

D.6 Kognitive Defizite

- Amato M P, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Neurol Sci*, 2006. 245(1-2):41-6.
- DeLuca J, Chiaravalloti ND, Sandroff BM. Treatment and management of cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*, 2020. 16:319-32.
- Flachenecker P, Kobelt G, Berg J et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Germany. *Mult Scler*, 2017. 23(2_suppl):78-90.
- Goverover Y, Chiaravalloti N, DeLuca J. Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) and performance of everyday life tasks: actual reality. *Mult Scler*, 2016. 22(4):544-50.

Literatur D.6 / D.7

- Goverover Y, Chiaravalloti N, Genova H et al. A randomized controlled trial to treat impaired learning and memory in multiple sclerosis: The self-GEN trial. *Mult Scler*, 2018. 24(8):1096-104.
- Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 6 – Kognitive Störungen und Rehabilitation. *Nervenarzt*, 2018. 89(4):453-59.
- Johnen A, Bürkner P C, Landmeyer N C et al. Can we predict cognitive decline after initial diagnosis of multiple sclerosis? Results from the German National early MS cohort (KKNMS). *J Neurol*, 2019. 266(2):386-97.
- Kalb R, Beier M, Benedict R H et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult Scler*, 2018. 24(13):1665-80.
- O'Brien A R, Chiaravalloti N, Goverover Y et al. Evidenced-based cognitive rehabilitation for persons with multiple sclerosis: a review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil*, 2008. 89(4):761-69.
- Rosti-Otajärvi E M, Hämäläinen P I. Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014.1(1):CD012732.
- Roy S, Benedict R H, Drake A S et al. Impact of pharmacotherapy on cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *CNS Drugs*, 2016. 30(3):209-25.
- Sokolov A A, Grivaz P, Bove R. Cognitive deficits in multiple sclerosis: recent advances in treatment and neurorehabilitation. *Curr Treat Options Neurol*, 2018. 20(12):53.
- Sterz C, Ellenberger D, Friede T et al. Employment-associated factors in multiple sclerosis – results of a cross-sectional study in Germany. *Edorium J Disabil Rehabil*, 2016. 2:24-33.
- Vogt A, Kappos L, Stöcklin M et al. BrainStim: Wirksamkeit eines neu entwickelten kognitiven Trainingsprogramms bei MS. *Neurol Rehabil*, 2008. 14(2):93-101.

D.7 Störungen der Sexualität

- Dasgupta R, Wiseman O J, Kanabar G et al. Efficacy of sildenafil in the treatment of female sexual dysfunction due to multiple sclerosis. *J Urol*, 2004. 171(3):1189-93.
- Davis S R. The effects of tibolone on mood and libido. *Menopause*, 2002. 9(3):162-70.
- Esteve-Ríos A, García-Sanjuan S, Oliver-Roig A. Effectiveness of interventions aimed at improving the sexuality of women with multiple sclerosis: a systematic review *Clin Rehabil*, 2020. 34:438-49.
- Foley F W, LaRocca N G, Sanders A S et al. Rehabilitation of intimacy and sexual dysfunction in couples with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2001. 7(6):417-21.
- Fowler C J, Miller J R, Sharief M K et al. A double blind, randomised study of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005. 76(5):700-5.

Literatur D.7 / D.8

- Francomano D, Ilacqua A, Cortese A et al. Effects of daily tadalafil on lower urinary tract symptoms in young men with multiple sclerosis and erectile dysfunction: a pilot study. *J Endocrinol Invest*, 2017. 40(3):275-79.
- Giannantoni A, Proietti S, Giusti G et al. Onabotulinumtoxin – A intradetrusorial injections improve sexual function in female patients affected by multiple sclerosis: preliminary results. *World J Urol*, 2015. 33(12):2095-2101.
- Haensch C A et al. Diagnostik und Therapie der erektilen Dysfunktion. S1-Leitlinie, 2018. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. <https://www.dgn.org/leitlinien> [zuletzt aufgerufen im Februar 2021].
- Landtblom A M. Treatment of erectile dysfunction in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*, 2006. 6(6):931-5.
- Lombardi G, Macchiarella A, Del Popolo G. Efficacy and safety of tadalafil for erectile dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J Sex Med*, 2010. 7(6):2192-2200.
- Lúcio A C, D’Ancona CA, Lopes M H et al. The effect of pelvic floor muscle training alone or in combination with electrostimulation in the treatment of sexual dysfunction in women with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2014. 20(13):1761-68.
- Marck C H, Jelinek P L, Weiland T J et al. Sexual function in multiple sclerosis and associations with demographic, disease and lifestyle characteristics: an international cross-sectional study. *BMC Neurol*, 2016. 16(1):210.
- Safarinejad M R. Evaluation of the safety and efficacy of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis: a double-blind, Plazebo controlled, randomized study. *J Urol*, 2009. 181(1):252-58.

D.8 Blasenfunktionsstörungen

- Bosma R, Wynia K, Havlikova E et al. Efficacy of desmopressin in patients with multiple sclerosis suffering from bladder dysfunction: a metaanalysis. *Acta Neurol Scand*, 2005. 112(1):1-5.
- de Ridder D, Van Der Aa F, Debruyne J et al. Consensus guidelines on the neurologist’s role in the management of neurogenic lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*, 2013. 115(10):2033-40.
- de Sèze M, Ruffion A, Denys P et al. GENULF. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the references and proposal of management guidelines. *Mult Scler*, 2007. 13(7):915-28.
- Deutsche Gesellschaft für Urologie. Management und Durchführung des Intermittierenden Katheterismus (IK) bei neurogener Dysfunktion des unteren Harntraktes. S2k-Leitlinie, 2020. <https://www.urologenportal.de/fachbesucher/wirueberuns/dgu/leitlinien-der-deutschen-gesellschaft-fuer-urologie.html> [zuletzt aufgerufen im Februar 2021].

Literatur D.8

- Domurath B, Böthig R, Bremer J et al. Manual der neuro-urologischen Diagnostik und Therapie Querschnittgelähmter. Arbeitskreis Neuro-Urologie der Deutschsprachigen Medizinischen Gesellschaft für Paraplegie (DMGP), 2014. <https://www.dmgp.de/arbeitskreise/neuro-urologie> [zuletzt aufgerufen im Februar 2021].
- Domurath B, Kurze I, Kirschner-Hermanns R et al. Neurourological assessment in people with multiple sclerosis (MS): a new evaluated algorithm. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 4:102248.
- Feneberg W, König N. Value of urodynamics in multiple sclerosis. *J Neurol*, 2000. 247(Suppl 3):III/171.
- Ferreira A P, Pegorare A B, Salgado P R et al. Impact of a pelvic floor training program among women with multiple sclerosis: a controlled clinical trial. *Am J Phys Med Rehabil*, 2016. 95(1):1-8.
- Fowler C J, Panicker J N, Drake M et al. A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009. 85(1008):552-59.
- Gallien P, Amarenco G, Benoit N et al. Cranberry versus Plazebo in the prevention of urinary infections in multiple sclerosis: a multicenter, randomized, Plazebo-controlled, double-blind trial. *Mult Scler*, 2014. 20(9):1252-59.
- Haensch C A et al. Diagnostik und Therapie von neurogenen Blasenstörungen. S1-Leitlinie, 2020. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. <https://www.dgn.org/leitlinien> [zuletzt aufgerufen im Februar 2021].
- Haggiag S, Bolla G, Picconi O et al. Discrepancies between urinary symptoms assessment and objective bladder dysfunctions in multiple sclerosis. *Mult. Scler Demyelinating Disord*, 2017. 2:11.
- Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 3 – Blasenfunktionsstörungen. *Nervenarzt*, 2018. 89(2):184-192.
- Khan F, Pallant J F, Pallant J I et al. A randomised controlled trial: outcomes of bladder rehabilitation in persons with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010. 81(9):1033-8.
- Lúcio A C, Campos R M, Perissinotto M C et al. Pelvic floor muscle training in the treatment of lower urinary tract dysfunction in women with multiple sclerosis. *Neurourol Urodyn*, 2010. 29(9):1410-13.
- Lúcio A, D'Ancona C A, Perissinotto M C et al. Pelvic floor muscle training with and without electrical stimulation in the treatment of lower urinary tract symptoms in women with multiple sclerosis. *J Wound Ostomy Continence Nurs*, 2016. 43(4):414-9.

Literatur D.8 / D.9

Morrow S A, Rosehart H, Sener A et al. Anti-cholinergic medications for bladder dysfunction worsen cognition in persons with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 2018. 385:39-44.

Phé V, Schneider M P, Peyronnet B et al. Intravesical vanilloids for treating neurogenic lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. A report from the Neuro-Urology Promotion Committee of the International Continence Society (ICS). *Neurourol Urodyn*, 2018. 37(1):67-82.

Phé V, Schneider M P, Peyronnet B et al. Desmopressin for treating nocturia in patients with multiple sclerosis: A systematic review. *Neurol Urodyn*, 2019. 38(2):563-71.

Puccini F, Bhide A, Elneil S et al. Sacral neuromodulation: an effective treatment for lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis. *Int Urogynecol J*, 2016. 27(3):347-54.

Schurch B, Carda S. Onabotulinumtoxin A and multiple sclerosis. *Ann Phys Rehabil Med*, 2014. 57(5):302-14.

Utomo E, Groen J, Blok B F. Surgical management of functional bladder outlet obstruction in adults with neurogenic bladder dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014.(5):CD004927.

Wade D, Cooper J, Derry F et al. Uro-Vaxom® versus Plazebo for the prevention of recurrent symptomatic urinary tract infections in participants with chronic neurogenic bladder dysfunction: a randomised controlled feasibility study. *Trials*, 2019. 20(1):223.

Wallace S A, Roe B, Williams K et al. Bladder training for urinary incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004. 2004(1):CD001308.

Youssef A N, Schneider M P, Mordasini L et al. Cannabinoids for treating neurogenic lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*, 2017. 119(4):515-21.

Zecca C, Panicari L, Disanto G et al. Posterior tibial nerve stimulation in the management of lower urinary tract symptoms in patients with multiple sclerosis. *Int Urogynecol J*, 2016. 27(4):521-27.

D.9 Neurogene Darmfunktionsstörungen

Coggrave M, Norton C, Cody J D. Management of faecal incontinence and constipation in adults with central neurological diseases. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. (1):CD002115.

Dibley L, Coggrave, McClurg D et al. It's just horrible: a qualitative study of patients' and carers' experiences of bowel dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol*, 2017. 264(7):1354-61.

Feneberg W. Darmentleerungsstörungen. In: Henze T (Hrsg.): *Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose*. Thieme, Stuttgart 2005, 72-78.

Literatur D.9 / D.10

McClurg D, Harris F, Goodman K et al. Abdominal massage plus advice, compared with advice only, for neurogenic bowel dysfunction in MS: a RCT. *Health Technol Assess*, 2018. 22(58):1-134.

Passananti V, Wilton A, Preziosi G et al. Long-term efficacy and safety of transanal irrigation in multiple sclerosis. *Neurogastroenterol Motil*, 2016. 28(9):1349-55.

Preiß J C, Andresen V. Chronische Obstipation: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. S2k-Leitlinie, 2013. Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM) und Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), AWMF-Registriernummer: 021/019. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/021-019.html> [zuletzt aufgerufen im Februar 2021].

Preziosi G, Emmanuel A. Neurogenic bowel dysfunction: pathophysiology, clinical manifestations and treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2009. 3(4):417-23.

Preziosi G, Gordon-Dixon A, Emmanuel A. Neurogenic bowel dysfunction in patients with multiple sclerosis: prevalence, impact, and management strategies. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*, 2018. 8:79-90.

Preziosi G, Gosling J, Raeburn A et al. Transanal irrigation for bowel symptoms in patients with multiple sclerosis. *Dis Colon Rectum*, 2012. 55(10):1066-73.

Sanagapalli S, Neilan L, Lo J Y T et al. Efficacy of percutaneous posterior tibial nerve stimulation for the management of fecal incontinence in Multiple Sclerosis: A pilot study. *Neuromodulation*, 2018. 21(7):682-87.

D.10 Augenbewegungsstörungen

Averbuch-Heller L, Tusa, R J, Fuhry, L et al. A double-blind controlled study of gabapentin and baclofen as treatment for acquired nystagmus. *Ann Neurol*, 1997. 41(6):818-25.

Bandini F, Castello, E, Mazzella, L et al. Gabapentin but not vigabatrin is effective in the treatment of acquired nystagmus in multiple sclerosis: How valid is the GABAergic hypothesis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001. 71(1):107-10.

Dieterich M, Straube, A, Brandt D et al. The effects of baclofen and cholinergic drugs on upbeat and downbeat nystagmus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1991. 54(7):627-32.

Helveston E M, Pogrebniak A E. Treatment of acquired nystagmus with botulinum A toxin. *Am J Ophthalmol*, 1988. 106(5):584-86.

Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 4 – Störungen der Sexualfunktion und der Augenbewegungen. *Nervenarzt*, 2018. 89(2):193-97.

Kalla R, Spiegel R, Claassen J et al. Comparison of 10 mg doses of 4-aminopyridine and 3,4-diaminopyridine for the treatment of downbeat nystagmus. *J Neuro-Ophthalmol*, 2011. 31(4):320-25.

Literatur D.10 / D.11

Leigh R J, Tomsak R L, Grant M P et al. Effectiveness of botulinum toxin administered to abolish acquired nystagmus. *Ann Neurol*, 1992. 32(5):633-42.

Menon G J, Thaller V T. Therapeutic external ophthalmoplegia with bilateral retrobulbar botulinum toxin – an effective treatment for acquired nystagmus with oscillopsia. *Eye*, 2002. 16(6):804-6.

Starck M, Albrecht H, Pöllmann W et al. Drug therapy for acquired pendular nystagmus in multiple sclerosis. *J Neurol*, 1997. 244(1):9-16.

Starck M, Albrecht H, Pöllmann W et al. Acquired pendular nystagmus in multiple sclerosis: an examiner-blind cross-over treatment study of memantine and gabapentin. *J Neurol*, 2010. 257(3):322-27.

Strupp M, Teufel J, Zwergal A et al. Aminopyridines for the treatment of neurologic disorders. *Neurol Clin Pract*, 2017. 7(1):65-76.

Thurtell M, Joshi A C, Leone A C et al. Crossover trial of gabapentin and memantine as treatment for acquired nystagmus. *Ann Neurol*, 2010. 67(5):676-80.

Thurtell M J, Leigh R J. Therapy for nystagmus. *J Neuro-Ophthalmol*, 2010. 30(4):361-71.

D.11 Schmerzen

Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie Nicht-spezifischer Kreuzschmerz – Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2017. <https://www.leitlinien.de/nvl/kreuzschmerz> [zuletzt aufgerufen im Februar 2021].

Diener H-C, Gaul C, Kropp P et al. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne. S1-Leitlinie, 2018. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien [zuletzt aufgerufen im Februar 2021].

Flachenecker P, Stuke K, Elias W et al. Multiple-Sklerose-Register in Deutschland. *Deutsches Ärzteblatt*, 2008. 105(7):113-19.

Foley P L, Vesterinen H M, Laird B J et al. Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Pain*, 2013. 154(4):632-42.

Gürkan M A, Gürkan F T. Measurement of pain in multiple sclerosis. *Arch Neuropsychiatry* 55, 2018. 55 (Supplement 1):S58-S62.

Heitmann H, Biberacher V, Tiemann L et al. Prevalence of neuropathic pain in early multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2016. 22:1224-30.

Heitmann H, Haller B, Tiemann L et al. Longitudinal prevalence and determinants of pain in multiple sclerosis: results from the German National Multiple Sclerosis Cohort study. *Pain*, 2020;161(4):787-96.

Literatur D.11 / D.12

- Husain F, Pardo G, Rabadi M. Headache and its management in patients with multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*, 2018. 20(4):10.
- Jones C A, Pohar S L, Warren S et al. The burden of multiple sclerosis: a community health survey. *Health Qual Life Outcomes*, 2008. 6:1.
- O'Connor A B, Schwid S R, Herrmann D N et al. Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. *Pain*, 2008. 137(1):96-111.
- Pöllmann W, Feneberg W. Current management of pain associated with multiple sclerosis. *CNS Drugs*, 2018. 22(4):291-324.
- Ramsaransing G, Zwanikken C, De Keyser J. Worsening of symptoms of multiple sclerosis associated with carbamazepine. *BMJ*, 2000. 320(7242):1113.
- Schlereth T. et al. Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen. S2k-Leitlinie, 2019. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. <https://www.dgn.org/leitlinien> [zuletzt aufgerufen im Februar 2021].
- Solaro C, Bricchetto G, Amato M P et al. The prevalence of pain in multiple sclerosis – a multicenter cross-sectional study. *Neurology*, 2004. 63(5):919-21.
- Solaro C, Bricchetto G, Battaglia M A et al. Antiepileptic medications in multiple sclerosis: adverse effects in a three-year follow-up study. *Neurol Sci*, 2005. 25(6):307-10.
- Solaro C, Messmer Uccelli M. Pharmacological management of pain in patients with multiple sclerosis. *Drugs* 70, 2010. 70(10):1245-54.
- Straube A et al. Therapie des episodischen und chronischen Kopfschmerzes vom Spannungstyp und anderer chronischer täglicher Kopfschmerzen. S1-Leitlinie, 2014. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. <https://www.dgn.org/leitlinien> [zuletzt aufgerufen im Februar 2021].
- Svendsen K B, Jensen T S, Hansen H J et al. Sensory function and quality of life in patients with multiple sclerosis and pain. *Pain*, 2005. 114(3):473-81.
- Svendsen K B, Jensen T S, Overvad K et al. Pain in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 2003. 60(8):1089-94.
- Truini A, Barbanti P, Pozzilli C et al. A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. *J Neurol*, 2013. 260(2):351-67.

D.12 Dysarthrie/Dysarthrophonie

- Ackermann H et al. Neurogene Sprechstörungen (Dysarthrien). S1-Leitlinie, 2018. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. <https://www.dgn.org/leitlinien> [zuletzt aufgerufen im Februar 2021].

Literatur D.12 / D.13 / D.14

Magnin E, Sagawa Y Jr, Chamard L et al. Verbal fluencies and fampridine treatment in multiple sclerosis. *Eur Neurol*, 2015. 74(5-6):243-50.

Schmidt S. Fampridine improves severe dysarthria in secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2013. 19:511.

D.13 Dysphagie

Alali D, Ballard K, Bogaardt H. Treatment effects for dysphagia in adults with multiple sclerosis: a systematic review. *Dysphagia*, 2016. 31(5):610-18.

Alali D, Ballard K, Bogaardt H. The frequency of dysphagia and its impact on adults with multiple sclerosis based on patient-reported questionnaires. *Mult Scler Relat Disord*, 2018. 25:227-31.

Bogaardt H, van Dam D, Wever N M. Use of neuromuscular electrostimulation in the treatment of dysphagia in patients with multiple sclerosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2009. 118(4):241-46.

Dziewas R, Pflug C et al., Neurogene Dysphagie. S1-Leitlinie, 2020. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. <https://www.dgn.org/leitlinien> [zuletzt aufgerufen im Februar 2021].

Restivo D A, Casabona A, Centonze D et al. Pharyngeal electrical stimulation or dysphagia associated with multiple sclerosis: a pilot study. *Brain Stimul*, 2013. 6(3):418-23.

Restivo D A, Marchese-Ragona R, Patti F et al. Botulinum toxin improves dysphagia associated with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 2011. 18(3):486-90.

Solaro C, Rezzani C, Trabucco E et al. Prevalence of patient-reported dysphagia in multiple sclerosis patients: an Italian multicenter study (using the DYMUS questionnaire). *J Neurol Sci*, 2013. 331(1-2):94-97.

D.14 Depression

Alba Palé L, León Caballero J, Samsó Buxareu B et al. Systematic review of depression in patients with multiple sclerosis and its relationship to interferon- β treatment. *Mult Scler Relat Disord*, 2017. 17:138-43.

Dalgas U, Stenager E, Sloth M et al. The effect of exercise on depressive symptoms in multiple sclerosis based on a meta-analysis and critical review of the literature. *Eur J Neurol*, 2015. 22(3):443-e34.

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie

Literatur D.14 / D.15

- Unipolare Depression – Langfassung, 2. Auflage. Version 5. 2015.
<https://www.leitlinien.de/nvl/depression> [zuletzt aufgerufen im Februar 2021].
- Fiest K M, Walker J R, Bernstein C N et al. Defining the burden and managing the effects of psychiatric comorbidity in chronic immunoinflammatory disease. Systematic review and meta-analysis of interventions for depression and anxiety in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 2016. 5:12-26.
- Hamilton M. A Rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 1960;23(1):56-61.
- Kalson-Ray S, Edan G, Leray E et al. An excessive risk of suicide may no longer be a reality for multiple sclerosis patients. *Mult Scler*, 2017. 23(6):864-71.
- Koch M W, Glazenborg A, Uyttenboogaart M et al. Pharmacologic treatment of depression in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011. (2):CD007295.
- Marrie R A, Walld R, Bolton J M et al. Psychiatric comorbidity increases mortality in immune-mediated inflammatory diseases. *Gen Hosp Psychiatry*, 2018;53:65-72.
- Murphy R, O'Donoghue S, Counihan T et al. Neuropsychiatric syndromes of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017. 88(8):697-708.
- Solaro C, Gamberini G, Masuccio F G. Depression in multiple sclerosis: epidemiology, aetiology, diagnosis and treatment. *CNS Drugs*, 2018. 32(2):117-33.

D.15 Paroxysmale Symptome

- Birnbaum G, Iverson J. Dalfampridine may activate latent trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 2014. 83(18):1610-12.
- Bsteh G, Ehling R, Walchhofer L M et al. Paroxysmal and unusual symptoms as first clinical manifestation of multiple sclerosis do not indicate benign prognosis – The PaSIMS II study. *PLoS One*, 2017. 12(7):e0181458.
- Ciampi E, Uribe-San-Martín R, Godoy-Santín J et al. Secondary paroxysmal dyskinesia in multiple sclerosis: Clinical-radiological features and treatment. Case report of seven patients. *Mult Scler*, 2017. 23(13):1791-95.
- DMKG study group. Misoprostol in the treatment of trigeminal neuralgia associated with multiple sclerosis. *J Neurol*, 2003. 250(5):542-45.
- Espir M L, Millac P. Treatment of paroxysmal disorders in multiple sclerosis with carbamazepine (Tegretol). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1970. 33(4):528-31.
- Gajofatto A. Refractory trigeminal neuralgia responsive to nabiximols in a patient with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 2016. 8:64-65.
- Goodwin S J, Carpenter A F. Successful treatment of paroxysmal ataxia and dysarthria in multiple sclerosis with levetiracetam. *Mult Scler Relat Disord*, 2016;10:79-81.

Literatur D.15 / D.16

- Hsieh P C, Chen S M, Guo Y H et al. Effect of acetazolamide for long-lasting paroxysmal dystonia in a patient with multiple sclerosis: a case report and review of Referenzene. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2013. 9:445-448.
- Putzki N, Pfriem A, Limmroth V et al. Prevalence of migraine, tension-type headache and trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 2009. 16(2):262-67.
- Ramsaransing G, Zwanikken C, De Keyser J. Worsening of symptoms of multiple sclerosis associated with carbamazepine. *BMJ*, 2000. 320(7242):1113.
- Sakurai M, Kanazawa I. Positive symptoms in multiple sclerosis: their treatment with sodium channel blockers, lidocaine and mexiletine. *J Neurol Sci*, 1999. 162(2):162-8.
- Sindrup S H, Jensen T S. Pharmacotherapy of trigeminal neuralgia. *Clin J Pain* 2002; 18:22-7.
- Solaro C, Boehmker M, Tanganelli P. Pregabalin for treating paroxysmal painful symptoms in multiple sclerosis. *J Neurol*, 2009. 256(10):1773-74.
- Solaro C, Bricchetto G, Battaglia M A et al. Antiepileptic medications in multiple sclerosis: adverse effects in a three-year follow-up study. *Neurol Sci*, 2005. 25(6):307-10.
- Solaro C, Ferriero G. Refractory trigeminal neuralgia successfully treated by combination therapy (pregabalin plus lamotrigine). *Mult Scler Relat Disord*, 2018. 25:165-166.
- Solaro C, Messmer Uccelli M. Pharmacological management of pain in patients with multiple sclerosis. *Drugs* 70, 2010. 70(10):1245-54.
- Solaro C, Restivo D, Mancardi G L et al. Oxcarbazepine for treating paroxysmal painful symptoms in multiple sclerosis: a pilot study. *Neurol Sci*, 2007. 28(3):156-58.
- Steinbrecher A. Paroxysmale Symptome. In: Henze T (Hrsg.): *Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose*. Thieme Verlag, Stuttgart 2005. 112-26.
- Thaera G M, Wingerchuk D M, Carter J L. Positive neurologic phenomena with initiation of dalfampridine for multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 2014. 3(1):107-9.
- Valentino P, Nisticò R, Pirritano D et al. Lamotrigine therapy for paroxysmal dysarthria caused by multiple sclerosis: a case report. *J Neurol*, 2011. 258(7):1349-50.
- Yetimalar Y, Gürgör N, Başoğlu M. Clinical efficacy of gabapentin for paroxysmal symptoms in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 2004. 109(6):430-31.
- Zakrzewska J M, Wu J, Brathwaite T S. A systematic review of the management of Trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. *World Neurosurg*, 2018. 111:291-306.

D.16 Epileptische Anfälle

- Calabrese M. Multiple sclerosis and epilepsy: much more than a coincidence. *Eur J Neurol*, 2018. 25(9):1103-4.

Literatur D.16 / D.17

Elger C E, Berkenfeld R et al. S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. S1-Leitlinie, 2017. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. <https://www.dgn.org/leitlinien> [zuletzt aufgerufen im Februar 2021].

Ramsaransing G, Zwanikken C, De Keyser J. Worsening of symptoms of multiple sclerosis associated with carbamazepine. *BMJ*, 2000. 320(7242):1113.

Rosenow F, Weber J et al., Status epilepticus im Erwachsenenalter. S2k-Leitlinie, 2020. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. <https://www.dgn.org/leitlinien> [zuletzt aufgerufen im Februar 2021].

Solaro C, Bricchetto G, Battaglia M A et al. Antiepileptic medications in multiple sclerosis: adverse effects in a three-year follow-up study. *Neurol Sci*, 2005. 25(6):307-10.

Spatt J, Chaix R, Mamoli B. Epileptic and non-epileptic seizures in multiple sclerosis. *J Neurol*, 2001. 248(1):2-9.

D.17 Multimodale Rehabilitation

Boesen F, Nørgaard M, Trénel P et al. Longer term effectiveness of inpatient multidisciplinary rehabilitation on health-related quality of life in MS patients: a pragmatic randomized controlled trial – The Danish MS Hospitals Rehabilitation Study. *Mult Scler*, 2018. 24(3):340-49.

Coenen M, Cieza A, Freeman J and Members of the Consensus Conference. The development of ICF Core Sets for multiple sclerosis: results of the International Consensus Conference. *J Neurol*, 2011. 258(8):1477-88.

Ecker D, Mauch E, Sabolek M. Multimodale Komplexbehandlung bei Multipler Sklerose. *Nervenarzt*, 2013. 84:197-201.

Freeman J A, Langdon, D W, Hobart, J C et al. The impact of inpatient rehabilitation on progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 1997. 42(2):236-44.

Haselkorn J K, Hughes C, Rae-Grant A et al. Summary of comprehensive systematic review: Rehabilitation in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2015. 85(21):1896-903.

Haupts M, Haug C, Seidel D et al. Multimodale Komplexbehandlung bei fortgeschrittener Multipler Sklerose. *Nervenarzt*, 2013. 84:723.

Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 6 – Kognitive Störungen und Rehabilitation. *Nervenarzt*, 2018. 89(4):453-459.

Khan F, Amatya B. Rehabilitation in multiple sclerosis: a systematic review of systematic reviews. *Arch Phys Med Rehabil*, 2017. 98(2):353-67.

Literatur D.17 / D.18

Khan F, Pallant J F, Brand C et al. Effectiveness of rehabilitation intervention in persons with multiple sclerosis: a randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008. 79(11):1230-5.

Kidd D, Thompson, A J. Prospective study of neurorehabilitation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997. 62(4):423-24.

Khan F, Turner-Stokes L, Ng L et al. Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011. (2):CD006036.

Wiles C M, Newcombe R G, Fuller K J et al. Controlled randomised crossover trial of the effects of physiotherapy on mobility in chronic multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001. 70(2):174-79.

D.18 Palliativmedizinische Versorgung

Basedow-Rajwich B, Koehler J. Besonderheiten der neuropalliativmedizinischen Versorgung schwerst betroffener MS-Patienten. *Akt Neurol*, 2015. 42:11-15.

Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP). Definitionen zur Hospiz- und Palliativversorgung. 2016.

<https://www.dgpalliativmedizin.de/neuigkeiten/definitionen.html> [zuletzt aufgerufen im Februar 2021].

Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP). Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung. Langversion 2.2, 2020. In: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). AWMF-Registernummer: 128/001OL. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/> [zuletzt aufgerufen im Februar 2021].

Giordano A, Cimino V, Campanella A et al. PeNSAMI project. Low quality of life and psychological wellbeing contrast with moderate perceived burdens in carers of people with severe multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 2016. 366:139-45.

Köpke S, Giordano A, Veronese S et al. Patient and caregiver involvement in the formulation of guideline questions: findings from the European Academy of Neurology guideline on palliative care of people with severe multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 2019. 26(1):41-50.

Solari A, Giordano A, Sastre-Garriga J et al. EAN guideline on palliative care of people with severe, progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 2020. 27:1510-29.

Strupp J, Voltz R, Golla H. Opening locked doors: Integrating a palliative care approach into the management of patients with severe multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2016. 22(1):13-18.

E Verwandte Krankheitsbilder: NMOSD, MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen

E.1 Neuromyelitis-Optica-Spektrumerkrankungen (NMOSD)

E.1.1 Diagnose, Differenzialdiagnose, Prognose

Akaishi T, Nakashima I, Takahashi T et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with unevenly clustered attack occurrence. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019. 7:e640.

Cortese R, Magnollay L, Tur C et al. Value of the central vein sign at 3T to differentiate MS from seropositive NMOSD. *Neurology*, 2018. 90:e1183-e1190.

Iyer A, Elson L, Appleton R et al. A review of the current literature and a guide to the early diagnosis of autoimmune disorders associated with neuromyelitis optica. *Autoimmunity*, 2014. 47:154-161.

Jarius S, Franciotta D, Paul F et al. Cerebrospinal fluid antibodies to aquaporin-4 in neuromyelitis optica and related disorders: frequency, origin, and diagnostic relevance. *J Neuroinflammation*, 2010. 7:52.

Jarius S, Paul F, Weinshenker B G et al. Neuromyelitis optica. *Nat Rev Dis Primers*, 2020. 6:85.

Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*, 2012. 9:14.

Kim H J, Paul F, Lana-Peixoto M A et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. *Neurology*, 2015. 84: 1165-73.

Majed M, Fryer J P, McKeon A et al. Clinical utility of testing AQP4-IgG in CSF: Guidance for physicians. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2016. 3(3): e231.

Mealy M A, Kessler R A, Rimler Z et al. Mortality in neuromyelitis optica is strongly associated with African ancestry. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2018. 5(4):e468.

Palace J, Lin D Y, Zeng D et al. Outcome prediction models in AQP4-IgG positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Brain*, 2019. 142:1310-23.

Pittock S J, Lennon V A, de Seze J et al. Neuromyelitis optica and non-organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol*, 2008. 65:78-83.

Waters P J, McKeon A, Leite M I et al. Serologic diagnosis of NMO: A multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology*, 2012. 78:665-71.

Weinshenker B G, Wingerchuk D M, Vukusic S et al. (2006) Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol*, 2006. 59:566-69.

Literatur E.1.1/ E.1.2

Wingerchuk D M, Banwell B, Bennett J L et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*, 2015. 85:177-89.

Wingerchuk D M, Hogancamp W F, O'Brien P C et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*, 1999. 53:1107-14.

Wingerchuk D M, Weinshenker B G. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology*, 2003. 60 848-53.

E.1.2 Schubtherapie

Abboud H, Petrak A, Mealy M et al. Treatment of acute relapses in neuromyelitis optica: Steroids alone versus steroids plus plasma exchange. *Mult Scler*, 2016. 22:185-92.

Batra A, Periyavan S. Role of low plasma volume treatment on clinical efficacy of plasmapheresis in neuromyelitis optica. *Asian J Transfus Sci*, 2017. 11:102-7.

Bonnan M, Cabre P. Improvement to baseline after plasma exchange in spinal attacks associated with neuromyelitis optica. *Mult Scler J Exp Transl Clin*, 2015. 1:2055217315622794.

Bonnan M, Valentino R, Debeugny S et al. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018. 89:346-51.

Bonnan M, Valentino R, Olindo S et al. Plasma exchange in severe spinal attacks associated with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*, 2009. 15:487-92.

Faissner S, Nikolayczik J, Chan A et al. Immunoabsorption in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Ther Adv Neurol Disord*, 2016. 9:281-6.

Kim S H, Kim W, Huh S Y et al. Clinical efficacy of plasmapheresis in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder and effects on circulating anti-aquaporin-4 antibody levels. *J Clin Neurol*, 2013. 9:36-42.

Kleiter I, Gahlen A, Borisow N et al. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol*, 2016. 79:206-16.

Kleiter I, Gahlen A, Borisow N et al. Apheresis therapies for NMOSD attacks: a retrospective study of 207 therapeutic interventions. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2018. 5:e504.

Lim Y M, Pyun S Y, Kang B H et al. Factors associated with the effectiveness of plasma exchange for the treatment of NMO-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler*, 2013. 19:1216-8.

Magana S M, Keegan B M, Weinshenker B G et al. Beneficial plasma exchange response in central nervous system inflammatory demyelination. *Arch Neurol*, 2011. 68:870-8.

Merle H, Olindo S, Jeannin S et al. Treatment of optic neuritis by plasma exchange (add-on) in neuromyelitis optica. *Arch Ophthalmol*, 2012. 130:858-62.

Literatur E.1.2 / E.1.3

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

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

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

E.1.3 Langzeittherapie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Literatur E.1.3

- Carnero Contentti E, Daccach Marques V, Soto de Castillo I et al. Clinical features and prognosis of late-onset neuromyelitis optica spectrum disorders in a Latin American cohort. *J Neurol*, 2020. 267:1260-68.
- Chen H, Qiu W, Zhang Q et al. Comparisons of the efficacy and tolerability of mycophenolate mofetil and azathioprine as treatments for neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Eur J Neurol*, 2017. 24(1):219-26.
- Collongues N, Brassat D, Maillart E et al. Efficacy of rituximab in refractory neuromyelitis optica. *Mult Scler*, 2016. 22:955-59.
- Costanzi C, Matiello M, Lucchinetti C F et al. Azathioprine: tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica. *Neurology*, 2011. 77:659-66.
- Collongues N, Marignier R, Jacob A et al. Characterization of neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder patients with a late onset. *Mult Scler*, 2014. 20:1086-94.
- Cree B A C, Bennett J L, Kim H J et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised Placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet*, 2019. 394(10206):1352-63.
- Damato V, Evoli A, Iorio R. Efficacy and safety of rituximab therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*, 2016. 73(11):1342-48.
- Eftimov F, Winer J B, Vermeulen M et al. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. (12):CD001797.
- Elsone L, Kitley J, Luppe S et al. Long-term efficacy, tolerability and retention rate of azathioprine in 103 aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder patients: a multicentre retrospective observational study from the UK. *Mult Scler*, 2014. 20:1533-40.
- Espiritu A I, Pasco P M D. Efficacy and tolerability of azathioprine for neuromyelitis optica spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*, 2019. 33:22-32.
- Fazekas F, Lublin F D, Li D et al. Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: a dose-finding trial. *Neurology*, 2008. 71(4):265-71.
- Huang Q, Wang J, Zhou Y et al. Low-dose mycophenolate mofetil for treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: a prospective multicenter study in south china. *Front Immunol*, 2018. 9:2066.
- Huh S Y, Kim S H, Hyun J W et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol*, 2014. 71:1372-78.

Literatur E.1.3

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

Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: a multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*, 2012. 9:14.

Jeong I H, Park B, Kim S H et al. Comparative analysis of treatment outcomes in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder using multifaceted endpoints. *Mult Scler*, 2016. 22:329-39.

Kim S H, Huh S Y, Lee S J et al. A 5-year follow-up of rituximab treatment in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol*, 2013. 70:1110-17.

Kim S H, Kim W, Park M S et al. Efficacy and safety of mitoxantrone in patients with highly relapsing neuromyelitis optica. *Arch Neurol*, 2011. 68:473-79.

Kitley J, Elson L, George J et al. Methotrexate is an alternative to azathioprine in neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013. 84:918-21.

Kleiter I, Gahlen A, Borisow N et al. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol*, 2016. 79:206-16.

Kleiter I, Hellwig K, Berthele A et al. Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica *Arch Neurol*, 2012. 69:239-45.

Kowarik M C, Hoshi M, Hemmer B et al. Failure of alemtuzumab as a rescue in a NMOSD patient treated with rituximab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2016. 3:e208.

Lotan I, Charlson R W, Ryerson L Z, Levy M, Kister I. Effectiveness of subcutaneous tocilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord*, 2019. 39:101920.

Luo D, Wei R, Tian X, Chen C et al. Efficacy and safety of azathioprine for neuromyelitis optica spectrum disorders: A meta-analysis of real-world studies. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 46:102484.

Maillart E, Lippi A, Lubetzki C et al. Early relapse after RTX initiation in a patient with NMO/MS overlap syndrome: how long to conclude to a failure treatment? *Mult Scler Relat Disord*, 2018. 20: 220-22.

Mandler R N, Ahmed W, Dencoff J E. Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology*, 1998. 51:1219-20.

Marcinnò A, Marnetto F, Valentino P et al. Rituximab-induced hypogammaglobulinemia in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2018. 5:e498.

Literatur E.1.3

- Mealy M A, Wingerchuk D M, Palace J et al. Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: multicenter study of treatment efficacy. *JAMA Neurol*, 2014. 71:324-30.
- Min J H, Kim B J, Lee K H. Development of extensive brain lesions following fingolimod (FTY720) treatment in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*, 2012. 18:113-15.
- Miyamoto K, Kusunoki S. Intermittent plasmapheresis prevents recurrence in neuromyelitis optica. *Ther Apher Dial*, 2009. 13:505-8.
- Montcuquet A, Collongues N, Papeix C et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil as first-line therapy in AQP4-IgG, MOG-IgG, and seronegative neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler*, 2017. 23:1377-84.
- Nikoo Z, Badihian S, Shaygannejad V et al. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *J Neurol*, 2017. 264:2003-9.
- Okada K, Tsuji S, Tanaka K. Intermittent intravenous immunoglobulin successfully prevents relapses of neuromyelitis optica. *Intern Med*, 2007. 46:1671-72.
- Palace J, Leite M I, Nairne A et al. Interferon Beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. *Arch Neurol*, 2010. 67:1016-17.
- Papeix C, Vidal J S, de Seze J et al. Immunosuppressive therapy is more effective than interferon in neuromyelitis optica. *Mult Scler*, 2017. 13:256-59.
- Pellkofer H L, Krumbholz M, Berthele A et al. Long-term follow-up of patients with neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab. *Neurology*, 2011. 76:1310-5.
- Perumal J S, Kister I, Howard J et al. Disease exacerbation after rituximab induction in neuromyelitis optica. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2015. 2:e61.
- Pittock S J, Berthele A, Fujihara K et al. Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med*, 2019. 381:614-25.
- Pittock S J, Lennon V A, McKeon A et al. Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study. *Lancet Neurol*, 2013. 12:554-62.
- Plate A, Havla J, Kümpfel T. Late-onset neutropenia during long-term rituximab therapy in neuromyelitis optica. *Mult Scler Relat Disord*, 2014. 3:269-72.
- Ramanathan R S, Malhotra K, Scott T. Treatment of neuromyelitis optica/neuromyelitis optica spectrum disorders with methotrexate. *BMC Neurol*, 2014. 14:51.
- Rigal J, Pugnet G, Ciron J, Lépine Z, Biotti D. Off-label use of tocilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorders and MOG-antibody-associated diseases: A case-series. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 46:102483.

Literatur E.1.3 / E.2

- Ringelstein M, Ayzenberg I, Harmel J et al. Long-term therapy with interleukin 6 receptor blockade in highly active neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol*, 2015 Jul. 72:756-63.
- Sánchez-Carteyron A, Alarcia R, Ara J R et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome after rituximab infusion in neuromyelitis optica. *Neurology*, 2010. 74:1471-73.
- Seok J M, Cho H J, Ahn S W et al. Clinical characteristics of late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter retrospective study in Korea. *Mult Scler*, 2017. 23:1748-56.
- Stellmann J P, Krumbholz M, Friede T et al. Immunotherapies in neuromyelitis optica spectrum disorder: efficacy and predictors of response. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017. 88:639-47.
- Tahara M, Oeda T, Okada K et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, Plazebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2020. 19:298-306.
- Trabousee A, Greenberg B M, Bennett J L et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, Plazebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2020. 19:402-12.
- Viswanathan S, Wong A H, Quek A M et al. Intravenous immunoglobulin may reduce relapse frequency in neuromyelitis optica. *J Neuroimmunol*, 2015. 282:92-96.
- van Vollenhoven R F, Fleischmann R M, Furst D E et al. Longterm safety of rituximab: final report of the rheumatoid arthritis global clinical trial program over 11 years. *J Rheumatol*, 2015. 42:1761-66.
- Weinfurtner K, Graves J, Ness et al. Prolonged remission in neuromyelitis optica following cessation of rituximab treatment. *J Child Neurol*, 2015. 30:1366-70.
- Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K et al. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med*, 2019. 381:2114-24.
- Yamout B I, Beaini S, Zeineddine M M et al. Catastrophic relapses following initiation of dimethyl fumarate in two patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*, 2017. 23:1297-1300.
- Zhang C, Zhang M, Qiu W et al. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Neurol*, 2020. 19:391-401.

E.2 MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen

- Baumann M, Hennes E-M, Schanda K et al. Children with multiphasic disseminated encephalomyelitis and antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG): Extending the spectrum of MOG antibody positive diseases. *Mult Scler*, 2016. 22:1821-9.

Literatur E.2

- Baumann M, Sahin K, Lechner C et al. Clinical and neuroradiological differences of paediatric acute disseminating encephalomyelitis with and without antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015. 86:265-72.
- Bruijstens A L, Wendel E M, Lechner C et al. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 5 – Treatment of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol*, 2020. 29:41-53.
- Cobo-Calvo A, Ruiz A, Maillart E et al. Clinical spectrum and prognostic value of CNS MOG autoimmunity in adults: the MOGADOR study. *Neurology*, 2018. 90:e1858-e1869.
- Cobo-Calvo A, Sepúlveda M, Rollot F et al. Evaluation of treatment response in adults with relapsing MOG-Ab-associated disease. *J Neuroinflammation*, 2019. 16:134.
- Duignan S, Wright S, Rossor T et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein and aquaporin-4 antibodies are highly specific in children with acquired demyelinating syndromes. *Dev Med Child Neurol*, 2018. 60:958-62.
- Hacohen Y, Wong Y Y, Lechner C et al. Disease course and treatment responses in children with relapsing myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *JAMA Neurol*, 2018. 75:478-87.
- Hayward-Koennecke H, Reindl M, Martin R et al. Tocilizumab treatment in severe recurrent anti-MOG-associated optic neuritis. *Neurology*, 2019. 92:765-67.
- Hennes E M, Baumann M, Schanda K et al. Prognostic relevance of MOG antibodies in children with an acquired demyelinating syndrome. *Neurology*, 2017. 89:900-8.
- Höftberger R, Guo Y, Flanagan E P et al. The pathology of central nervous system inflammatory demyelinating disease accompanying myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibody. *Acta Neuropathol*, 2020. 139:875-92.
- Huppke P, Rostasy K, Karenfort M et al. Acute disseminated encephalomyelitis followed by recurrent or monophasic optic neuritis in pediatric patients. *Mult Scler*, 2013. 19:941-6.
- Jarius S, Eichhorn P, Franciotta D et al. The MRZ reaction as a highly specific marker of multiple sclerosis: re-evaluation and structured review of the literature. *J Neurol*, 2017. 264:453-66.
- Jarius S, Paul F, Aktas O et al. MOG-Enzephalomyelitis: Internationale Empfehlungen zu Diagnose und Antikörpertestung. *Nervenarzt*, 2018a. 89(12):1388-99.
- Jarius S, Paul F, Aktas O et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *J Neuroinflammation*, 2018b. 15:134.
- Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 1: Frequency, syndrome specificity, influence of disease activity, long-term course, association with AQP4-IgG, and origin. *J Neuroinflammation*, 2016a. 13:279.

Literatur E.2

Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J Neuroinflammation*, 2016b. 13:280.

Jarius S, Kleiter I, Ruprecht K, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 3: Brainstem involvement – frequency, presentation and outcome. *J Neuroinflammation*, 2016c. 13:281.

Jarius S, Lechner C, Wendel E M et al. Cerebrospinal fluid findings in patients with myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibodies. Part 2: Results from 108 lumbar punctures in 80 pediatric patients. *J Neuroinflammation*, 2020a. 17:262.

Jarius S, Paul F, Weinshenker B G et al. Neuromyelitis optica. *Nat Rev Dis Primers*, 2020b. 6:85.

Jarius S, Pellkofer H, Siebert N et al. Cerebrospinal fluid findings in patients with myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibodies. Part 1: Results from 163 lumbar punctures in 100 adult patients. *J Neuroinflammation*, 2020c. 17:261.

Jurynczyk M, Messina S, Woodhall M et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. *Brain*, 2017.140(12):3128-38.

Ketelslegers I A, Pelt D E, Bryde S et al. Anti-MOG antibodies plead against MS diagnosis in an acquired demyelinating syndromes cohort. *Mult Scler*, 2015. 21:1513-20.

Li S, Ren H, Xu Y et al. Long-term efficacy of mycophenolate mofetil in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders: a prospective study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020. 7:e705.

Lopez-Chiriboga A S, Mayed M, Fryer J et al. Association of MOG-IgG serostatus with relapse after acute disseminated encephalomyelitis and proposed diagnostic criteria for MOG-IgG-associated disorders. *JAMA Neurol*, 2018. 75:1355-63.

Mariotto S, Ferrari S, Monaco S et al. Clinical spectrum and IgG subclass analysis of anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated syndromes: a multicenter study. *J Neurol*, 2017. 264:2420-30.

Nishiyama M, Nagase H, Matsumoto M et al. Clinical features in very early-onset demyelinating disease with anti-MOG antibody. *Brain Dev*, 2017. 39:756-62.

Novi G, Gastaldi M, Franciotta D et al. Tocilizumab in MOG-antibody spectrum disorder: a case report. *Mult Scler Relat Disord*, 2019. 27:312-14.

Ramanathan S, Mohammad S, Tantsis E et al. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018. 89:127-37.

Literatur E.2

- Rostasy K, Mader S, Hennes E M et al. Persisting myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in aquaporin-4 antibody negative pediatric neuromyelitis optica. *Mult Scler*, 2013. 19:1052-59.
- Rostasy K, Mader S, Schanda K et al. Anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in pediatric patients with optic neuritis. *Arch Neurol*, 2012. 69:752-56.
- Tumani H, Petereit H F et al., Lumbalpunktion und Liquordiagnostik, S1-Leitlinie, 2019, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. www.dgn.org/leitlinien [zuletzt abgerufen im Februar 2021].
- Waters P, Fadda G, Woodhall M et al. Serial anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody analyses and outcomes in children with demyelinating syndromes. *JAMA Neurol*, 2020. 77:82-93.
- Wegener-Panzer A, Cleaveland R, Wendel E M et al. Clinical and imaging features of children with autoimmune encephalitis and MOG antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020. 7(4):e731.
- Whittam D H, Cobo-Calvo A, Lopez-Chiriboga A S et al. Treatment of MOG-IgG-associated disorder with rituximab: an international study of 121 patients. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 44:102251.
- Wildemann B, Horstmann S, Korporeal-Kuhnke M et al. Aquaporin-4- und Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper-assoziierte Optikusneuritis: Diagnose und Therapie. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 2020. 237:1290-1305.
- Wildemann B, Jarius S, Schwarz A et al. Failure of alemtuzumab therapy to control MOG encephalomyelitis. *Neurology*, 2017. 89:207-9.
- Wong Y Y M, Hacohen Y, Armangue T et al. Paediatric acute disseminated encephalomyelitis followed by optic neuritis: disease course, treatment response and outcome. *Eur J Neurol*, 2018. 25:782-86.
- Zhang C, Zhang M, Qiu W et al. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Neurol*, 2020. 19:391-401.

Impressum

© 2021 Deutsche Gesellschaft für Neurologie,
Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin

Kommission Leitlinien der DGN

Vorsitzende

Prof. Dr. med. Helmuth Steinmetz
PD Dr. med. Oliver Kastrup (stellv.)

Mitglieder

Prof. Dr. med. Claudio L.A. Bassetti (Vertreter der SNG)
Prof. Dr. med. Dr. h.c. Günther Deuschl
Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener
Prof. Dr. med. Christian Gerloff
Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann
Prof. Dr. med. Günter Höglinger
PD Dr. med. Andreas Hufschmidt
Prof. Dr. med. Susanne Knake
Prof. Dr. med. Thomas Lempert
Prof. Dr. med. Matthias Maschke (Vertreter der Chefärzte)
Dr. med. Uwe Meier (Vertreter der Niedergelassenen)
Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang H. Oertel
Prof. Dr. med. Hans-Walter Pfister
Prof. Dr. med. Thomas Platz
Prof. Dr. med. Heinz Reichmann
Prof. Dr. med. Christiane Schneider-Gold
Prof. Dr. med. Claudia Sommer
Prof. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff
Prof. Dr. med. Lars Timmermann
Prof. Dr. med. Claus W. Wallesch
Prof. Dr. med. Jörg R. Weber (Vertreter der ÖGN)
Prof. Dr. med. Christian Weimar
Prof. Dr. med. Michael Weller
Prof. Dr. med. Wolfgang Wick

Editorial Office der DGN

Redaktion: Katja Ziegler, Sonja van Eys,
DGN Dienstleistungsgesellschaft mbH,
Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin

Clinical Pathways: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hufschmidt

Kontakt: leitlinien@dgn.org

Abbildungen in dieser Leitlinie: Gunther Fuchs

Versionsnummer: 5.1
Erstveröffentlichung: 04/2002
Überarbeitung von: 02/2021
Nächste Überprüfung geplant: 02/2022

5.4.2022: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 31.8.2022

6.9.2022: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 30.10.2022

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online

22.11.2022: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 28.2.2023