



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

AWMF-Register-Nr. 030-050

Leitlinie Multiple Sklerose

für Patientinnen und Patienten



Diese Leitlinie für Patientinnen und Patienten konnte mit Mitteln der Deutschen Hirnstiftung realisiert werden.

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V.

Autoren

Christoph Heesen, Insa Schiffmann

Wissenschaftliche Beratung

Achim Berthele, Edeltraud Faßhauer (Patientenvertreterin), Ingo Kleiter, Julia Peper, Anne Christin Rahn, Jutta Scheiderbauer (Patientenvertreterin), Anke Steckelberg, Herbert Temmes, Clemens Warnke

Redaktion und Koordination

Insa Schiffmann; Editorial Office der DGN, Katja Ziegler/Sonja van Eys, Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V., Reinhardstr. 27 C, 10117 Berlin

Methodische Begleitung

Dr. Susanne Blödt, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Birkenstr. 67, 10559 Berlin

Grafiken

Verlag für Didaktik in der Medizin GmbH i. L., Waldstrasse 109, 64720 Michelstadt
TAKEPART Media + Science GmbH, Maria-Hilf-Straße 15, 50677 Köln

Finanzierung der Patient*innenleitlinie

Deutsche Hirnstiftung

Gültigkeitsdauer und Fortschreibung

Gültig bis: 30. Mai 2023 (Aktualisierung erfolgt mindestens einmal jährlich, bei Bedarf auch eher)

Allgemeine Hinweise

Inhalte der Leitlinie für Patientinnen und Patienten

Diese Patient*innenleitlinie informiert über die Diagnose, Prognose und immunologische Therapiemöglichkeiten der Multiplen Sklerose sowie über Besonderheiten bei der Behandlung von Kindern, Älteren und Schwangeren.

Gendergerechte Sprache

Wir verwenden in dieser Patient*innenleitlinie eine möglichst gendergerechte Sprache und haben uns für die Darstellung mittels Genderstern (*) entschieden. In Fällen, in denen die Lesbarkeit erschwert wäre, sind lediglich die männliche und weibliche Form eines Wortes (der/die) genannt.

Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Die Interessenkonflikte der Autor*innen der medizinischen Leitlinie können Sie im Original nachlesen. Die Interessenkonflikte der Autorinnen, die nicht an der Originalleitlinie beteiligt waren, sind wie folgte:

| Name | Bezahlte Berater- bzw. Gutachtertätigkeit, Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board) eines Unternehmens | Honorare für Vortrags- /oder Schulungstätigkeiten, Autoren- oder Co-Autorenschaft | Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien für ein Unternehmen der Gesundheitswirtschaft oder für ein kommerzielles Institut | Eigentümerinteressen (Geschäftsanteile, Patente, Lizenzen, Urheberrecht, Aktienbesitz) an einem Unternehmen der Gesundheitswirtschaft | Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens | Mitgliedschaft Fachgesellschaften/ Berufsverbände, andere Leitlinien-Gruppen | Wissenschaftliche, persönliche oder politische Interessen, die einen möglichen Konflikt begründen | Gegenwärtiger oder früherer Arbeitgeber (in den letzten 3 Jahren) |
|--------------------|---|---|---|---|---|--|---|---|
| Ingo Kleiter | Alexion Biogen Celgene Hexal Horizon Roche | Alexion, Merck | Nein | Nein | Nein | DGN, DGKN | Nein | Marianne Strauß Klinik Milchberg 21 82335 Berg |
| Julia Peper | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Universität zu Lübeck Ratzeburger Allee 160 23562 Lübeck/ Institut für Neuroimmunologie und MS am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf |
| Anne Christin Rahn | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Universität zu Lübeck Ratzeburger Allee 160 23562 Lübeck/ Institut für Neuroimmunologie und MS am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf / Carl von Ossietzky Universität Oldenburg 26111 Oldenburg |
| Insa Schiffmann | Nein | Nein | Sanofi Genzyme | Nein | Nein | Marburger Bund Ärztekammer Hamburg | Nein | Institut für Neuroimmunologie und MS am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf/ |
| Herbert Temmes | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | DMSG, BV e.V., Hannover |

Erstellung der Patient*innenleitlinie

Die Patient*innenleitlinie wurde federführend von Dr. Insa Schiffmann erstellt. Als Vorlage für Struktur und Aufbau dienten die Patientenleitlinien des Leitlinienprogramms Onkologie. Es erfolgte mehrfach eine intensive Diskussion des Leitlinientexts mit Expert*innen für Multiple Sklerose und evidenzbasierte Patienteninformationen sowie Autor*innen der Originalleitlinie (inkl. Patient*innenvertreterinnen) und die anschließende Anpassung des Texts. Die Empfehlungen wurden dabei so originalgetreu wie möglich in Patient*innenverständliche Worte gefasst. Zuletzt wurde die Leitlinie durch die Mitglieder der Originalleitlinie frei gegeben.

Disclaimer: Keine Haftung für Fehler in der Patient*innenleitlinie

Diese Patient*innenleitlinie beruht auf der konsensusbasierten Leitlinie „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen“. Sie wurde nach bestem Wissen und Gewissen und größtmöglicher Sorgfalt in patientenverständliche Sprache übersetzt. Hierfür ist zwangsläufig eine gewisse Vereinfachung der Sachverhalte notwendig; eventuell gehen durch diese Vereinfachung Informationen verloren, es entstehen Ungenauigkeiten. Die Autoren können für die Richtigkeit des Inhalts keine rechtliche Verantwortung übernehmen. Bereits bei Veröffentlichung können einzelne Inhalte überholt sein, da sich der Kenntnisstand der Medizin und die Richtlinien stets im Wandel befinden. Diese Leitlinie dient als zusätzliche Informationsquelle und kann eine Beratung durch Ärztinnen oder Ärzte in keinem Fall ersetzen. Die Haftungsbefreiung bezieht sich insbesondere auf den Zeitpunkt, ab dem die Geltungsdauer überschritten ist.

Korrespondenz

Dr. med. Insa Schiffmann

i.schiffmann@uke.de

Inhalt

| | |
|---|-----------|
| 1. Leitlinie für Patientinnen und Patienten: Antworten auf die wichtigsten Fragen | 8 |
| Medizinische Expert*innen-Meinungen für Laien übersetzt | 9 |
| Soll, sollte, kann – auf die Empfehlungsstärke kommt es an | 9 |
| Gemeinsame Entscheidungsfindung durch gute Informationen | 10 |
| 2. Was ist Multiple Sklerose? | 12 |
| 3. Die Diagnose einer MS | 14 |
| Wie häufig ist MS und bei wem tritt sie auf? | 14 |
| Welche Beschwerden treten bei MS auf? | 14 |
| Welche Verlaufsformen gibt es? | 15 |
| Welche Untersuchungen werden bei MS-Verdacht angeboten und was sind MS-typische Ergebnisse? | 18 |
| Wie wird die Diagnose einer MS gestellt? | 23 |
| Diagnosekriterien für die schubförmig remittierende MS | 24 |
| Diagnosekriterien der sekundär progredienten MS | 27 |
| Diagnosekriterien der primär progredienten MS | 27 |
| Was unterscheidet einen MS-Verdacht von der Diagnose MS? | 28 |
| Klinisch isoliertes Syndrom | 28 |
| Radiologisch isoliertes Syndrom | 28 |
| Welche Erkrankungen können so ähnlich wie MS aussehen? | 29 |
| 4. Schubtherapie | 30 |
| Wie wird ein MS-Schub festgestellt? | 30 |
| Wie wird ein Schub behandelt? | 30 |
| Welchen Nutzen hat eine Kortisonstoßtherapie? | 31 |
| Wie wird eine Kortisonstoßtherapie durchgeführt? | 33 |
| Was, wenn die Kortisonstoßtherapie nicht anschlägt? | 34 |
| Eskalationstherapie mit Ultra-Hochdosis-Kortison | 34 |
| Blutwäsche | 34 |
| 5. Immuntherapien | 36 |
| Wann wird eine Immuntherapie angeboten? | 37 |
| Welches Ziel verfolgt die Immuntherapie der MS? | 38 |
| Übersicht über aktuell zugelassenen Immuntherapien | 38 |
| Wie kann man die Immuntherapien einteilen? | 39 |
| Immuntherapien der Wirksamkeitskategorie 1 ¹⁷ | 42 |
| Immuntherapien der Wirksamkeitskategorie 2 | 43 |
| Immuntherapien der Wirksamkeitskategorie 3 | 44 |
| Zulassungsstudien und ihre Schwächen | 46 |

| | |
|---|-----------|
| Faktoren, die die Wirksamkeit von Immuntherapien beeinflussen | 46 |
| 6. Behandlung bei Verdacht auf MS | 48 |
| Wie wird das klinisch isolierte Syndrom behandelt? | 48 |
| Wie wird das radiologisch isolierte Syndrom behandelt? | 48 |
| 7. Behandlung bei schubförmiger MS | 49 |
| Mit welchem Medikament sollte die Therapie begonnen werden? | 50 |
| Wann ist ein Beginn mit stärkeren Medikamenten sinnvoll? | 50 |
| Welche Verlaufsuntersuchungen sind sinnvoll? | 50 |
| Verlaufsuntersuchungen nach MS-Diagnose ohne Therapiebeginn | 50 |
| Verlaufsuntersuchungen nach Therapiebeginn | 51 |
| Immuntherapiewechsel | 51 |
| Wann ist eine Therapieumstellung sinnvoll? | 51 |
| Welches Medikament ist bei einem Immuntherapiewechsel das „richtige“? | 52 |
| Wie erfolgt der Therapiewechsel aufgrund von Nebenwirkungen? | 52 |
| Wie genau geht ein Wechsel von einem Medikament auf ein anderes vonstatten? | 53 |
| Müssen Nebenwirkungen eines Medikaments abklingen, bevor eine neue Immuntherapie begonnen werden kann? | 54 |
| 8. Therapie der progredienten MS | 55 |
| Wann und wie wird eine primär progrediente MS behandelt? | 55 |
| Wann und wie wird eine sekundär progrediente MS behandelt? | 56 |
| Wie ist das Vorgehen, wenn ein Mensch mit schubförmiger MS, der bereits eine Therapie erhält, eine sekundär progrediente MS entwickelt? | 56 |
| 9. Therapiepause/-ende | 59 |
| Wann kann eine Therapie pausiert/beendet werden? | 60 |
| 10. Schwangerschaft und MS | 62 |
| Welche Auswirkungen hat eine Schwangerschaft auf MS? | 62 |
| Welche Auswirkungen haben MS-Medikamente auf eine Schwangerschaft? | 62 |
| Können Schübe in der Schwangerschaft behandelt werden? | 64 |
| Welche Medikamente können in Schwangerschaft und Stillzeit genommen werden? | 65 |
| Interferone und Glatirameracetat | 65 |
| Dimethylfumarat | 65 |
| Teriflunomid | 66 |
| Sphingosin-Phosphat-1-Rezeptor-Modulatoren | 66 |
| Cladribin | 67 |
| Natalizumab | 67 |
| Alemtuzumab | 68 |
| CD20-Antikörper | 69 |
| Welche Besonderheiten gibt es bei Stillen und MS? | 70 |
| Kann bei MS-Patientinnen eine Kinderwunschbehandlung durchgeführt werden? | 71 |

| | |
|--|-----------|
| 11. MS bei Menschen über 50 | 72 |
| Was gilt es bei MS-Diagnose und -Therapie ab dem 50. Lebensjahr zu beachten? | 72 |
| 12. MS bei Kindern | 74 |
| Was gilt es bei der MS-Diagnose und Therapie bei Kindern zu beachten? | 74 |
| Wie wird ein Schub bei Kindern behandelt? | 75 |
| 13. Ihre Rechte als Patientin und Patient | 76 |
| Zweitmeinung | 77 |
| 14. Hilfreiche Adressen und Ansprechpartner | 78 |
| Patient*innenorganisationen, Selbsthilfe und Beratungsstellen | 78 |
| Weitere Adressen | 82 |
| Medizinische Fachgesellschaften | 83 |
| 15. Wenn Sie mehr zum Thema lesen möchten | 85 |
| 16. Glossar | 86 |
| 17. Feedback zur Leitlinie für Patientinnen und Patienten | 92 |



1. Leitlinie für Patientinnen und Patienten: Antworten auf die wichtigsten Fragen

Liebe Leserin, lieber Leser!

Die meisten Menschen, bei denen eine Multiple Sklerose (MS) festgestellt wird, stehen zunächst unter Schock: Was bedeutet das für mich, meine Lebenspläne, meine Familie?

Neben den Ängsten, die die Diagnose (Feststellung der Krankheit) auslösen kann, sind Menschen mit MS mit vielen weiteren Herausforderungen konfrontiert: Die Erkrankung kann unterschiedliche Beschwerden auslösen und ihr Verlauf ist schwierig vorherzusagen – es gibt Menschen, die nach 20 Jahren Erkrankung kaum etwas von ihrer MS merken, aber auch manche, die dann schwer erkrankt und auch behindert sind. Die Bedeutung der Untersuchungsergebnisse, hauptsächlich Magnetresonanztomographie (MRT)-Bilder des Gehirns und Rückenmarks, und die vielen verschiedenen Medikamente mit ihren Vor- und Nachteilen sind höchst kompliziert.

Wenn bei Ihnen oder Angehörigen eine MS vorliegt, stehen Sie vor einer Vielzahl medizinischer Entscheidungen: Ist eine Behandlung mit einem Medikament sinnvoll und wenn ja, mit welchem? Wann und wie oft sollen MRT-Bilder von Gehirn und Rückenmark gemacht werden und soll dabei Kontrastmittel verwendet werden? Im Verlauf kommt vielleicht die Frage auf, ob eine Therapie gewechselt oder beendet werden soll. Welche Besonderheiten gibt es, wenn eine Schwangerschaft geplant ist oder eintritt? In dieser Leitlinie für Patientinnen und Patienten finden Sie Antworten auf die wichtigsten Fragen.¹

¹ Hinweis: Symptomatische Therapien, z.B. Behandlung einer Spastik oder einer Blasenstörung, werden in dieser Leitlinie nicht besprochen.

Diese Leitlinie für Patientinnen und Patienten ist nicht dazu gedacht, das Gespräch mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt zu ersetzen. Diese Broschüre beinhaltet jedoch Informationen und Anregungen, die das Arztgespräch unterstützen und Ihnen bei Entscheidungen helfen können.

Medizinische Expert*innen-Meinungen für Laien übersetzt

Grundlage für diese Leitlinie für Patientinnen und Patienten ist die konsensusbasierte² Leitlinie „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen“ (AWMF-Registernummer O30-O50LG). Diese Leitlinie enthält Handlungsempfehlungen für Ärztinnen und Ärzte. Koordiniert durch die Deutsche Gesellschaft Neurologie e.V. (DGN) und finanziert durch die DGN sowie das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) haben mehrere medizinische Fachgesellschaften, MS-Expert*innen sowie zwei Patientenvertreterinnen diese Leitlinie erstellt (die Autorenliste und deren Interessenkonflikte finden Sie im Leitlinienreport unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/o30-o50m_S2e_Diagnose-Therapie-Multiplen-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte-Erkrankungen_2021-05_1-verlaengert.pdf).

Die Empfehlungen der Originalleitlinie sind für Medizinerinnen und Mediziner formuliert und daher für Laien nicht einfach zu verstehen. Das Ziel dieser Leitlinie für Patientinnen und Patienten ist es, die Empfehlungen in eine allgemeinverständliche Form zu übersetzen. Die wissenschaftlichen Quellen, auf denen die Aussagen dieser Leitlinie für Patientinnen und Patienten beruhen, sind in der Originalleitlinie aufgeführt und dort nachzulesen.

Die Originalleitlinie „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen“ finden Sie kostenlos im Internet: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/o30-o50l_S2e_Diagnose-Therapie-Multiplen-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte-Erkrankungen_2021-05_1-verlaengert.pdf

Soll, sollte, kann – auf die Empfehlungsstärke kommt es an

Die Empfehlungen der Originalleitlinie basieren auf wissenschaftlichen Studien; im Falle der MS zählen hierzu auch Studien, die keine sehr zuverlässigen Ergebnisse liefern oder es liegen widersprüchliche Ergebnisse vor. Es gibt auch Fragen, die für die Versorgung wichtig sind, aber nicht in Studien untersucht wurden. Die Empfehlungen der Leitlinie sind daher in der Regel ein Expert*innenkonsens. Das bedeutet, dass die Autor*innen der Leitlinie sich zusammengesetzt, über die vorliegenden

² Medizinische Leitlinien werden in vier Kategorien geteilt: S1, S2k, S2e und S3. Bei S1-Leitlinien einigen sich Expert*innen formlos auf bestimmte Empfehlungen. Bei Leitlinien der Kategorie S2k, zu der diese Leitlinie gehört, müssen einerseits Vertreter*innen verschiedener Therapieschulen sowie Patientenvertreter*innen anwesend sein und die Empfehlungen müssen durch eine breite Übereinstimmung (= Konsens) getroffen werden (daher auch „konsensusbasierte Leitlinie“). Bei S2e-Leitlinien („e“ steht für evidenzbasiert) müssen die Empfehlungen auf wissenschaftlichen Studien basieren. Bei S3-Leitlinien entstammen die Empfehlungen wissenschaftlichen Studien und einer ausführlichen Expertendiskussion.

Studiendaten sowie ihre Erfahrungen diskutiert und dann gemeinsam eine Handlungsempfehlung in einem strukturierten Abstimmungsprozess beschlossen haben.

Je nach wissenschaftlichem Kenntnisstand und Einschätzung der Leitliniengruppe gibt es Empfehlungen, die einen unterschiedlichen Grad hinsichtlich ihrer Verbindlichkeit ausdrücken. Das spiegelt sich auch in der Sprache wider:

- „soll“ (starke Empfehlung)³: Bei starken Empfehlungen sind sich die Leitlinienautoren in ihrer Einschätzung sicher. Starke Empfehlungen drücken aus, dass die wünschenswerten Folgen mit hoher Wahrscheinlichkeit mögliche unerwünschte Effekte überwiegen.
- „sollte“ (Empfehlung): Bei abgeschwächten Empfehlungen sind sich die Leitlinienautoren in ihrer Einschätzung weniger sicher.
- „kann“ (offene Empfehlung): Bei offenen Empfehlungen sind sich die Leitlinienautoren nicht sicher. Offene Empfehlungen drücken eine Handlungsoption in Unsicherheit aus.

Bei der Übersetzung der medizinischen Leitlinie in die Leitlinie für Patientinnen und Patienten wird diese Wortwahl beibehalten. Die Empfehlungen sind durch einen grauen Kasten und mit dem Wort „Empfehlung“ gekennzeichnet. Wenn in diesen Abschnitten in fetter Schrift steht, man soll, sollte oder kann so oder so handeln, dann entspricht dies genau dem Empfehlungsgrad der Leitlinie. Am Ende jeder Empfehlung finden Sie einen Buchstaben und eine Zahl (z.B. A1), die auf die Empfehlung der Originalleitlinie verweisen.

Gemeinsame Entscheidungsfindung durch gute Informationen

Die Empfehlungen, die Sie in dieser Leitlinie für Patientinnen und Patienten finden, sind keine verbindlichen Richtlinien oder Handlungsanweisungen: sie sind nicht mehr und nicht weniger als Empfehlungen. Sie können und dürfen sich auch gegen eine Empfehlung entscheiden. Die hier enthaltenen Informationen sollen Sie dabei unterstützen, sich aktiv an medizinischen Entscheidungen zu beteiligen. Zusätzlich haben Patient*innen das Recht auf eine ausführliche Aufklärung über den Nutzen und die Risiken von z.B. Medikamenten. Ein ausreichendes Wissen bildet die Grundlage dafür, dass Sie mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt über z.B. verfügbare Medikamente oder geplante Untersuchungen sprechen, Ihre persönlichen Wünsche, Ängste und Vorlieben berücksichtigt werden und Sie eine informierte Entscheidung treffen können.

³ www.leitlinien.de/methodik/5-auflage/kapitel-7

Hinweis für die Leser*innen: Diese Leitlinie für Patientinnen und Patienten erläutert alle empfohlenen Untersuchungen und Therapiekonzepte zur Immuntherapie bei Multiple Sklerose, symptomatische Therapien (z.B. Behandlung einer Spastik) werden nicht erläutert und gegebenenfalls in einer späteren Version ergänzt. Sie können je nach Interesse auch einzelne Kapitel beim Lesen überspringen. Am Ende der Broschüre finden Sie einen Glossar mit Erklärungen z.B. medizinischer Begriffe sowie eine Liste mit hilfreichen Adressen und Ansprechpartnern.



2. Was ist Multiple Sklerose?

Multiple Sklerose (MS) ist eine Erkrankung, bei der durch ein fehlgesteuertes Immunsystem (= Autoimmunerkrankung) eine Entzündung in Gehirn und Rückenmark und begleitend hiermit ein beschleunigter Abbau von Nervenzellen ausgelöst wird. In der Magnetresonanztomographie (MRT) werden die Entzündungsprozesse als helle oder dunkle Flecken sichtbar, die Herde oder Läsionen genannt werden (s. Glossar). Dabei kommt es vor allem zur Schädigung der Nervenscheiden, die auch Myelinscheiden genannt werden. Wenn man sich die Nerven als Kabel vorstellt, dann ist das Myelin die Isolierung. Durch die Demyelinisierung, also den Verlust der Isolierung, können die betroffenen Nerven ihre Signale schlechter übertragen und es treten neurologische Ausfälle auf, u.a. Gefühls- (z.B. Taubheit oder Kribbeln), Bewegungs- (z.B. Lähmung oder Steifheit) oder Sehstörungen (z.B. Doppelbilder oder Sehschärfeverlust). Diese neurologischen Ausfälle treten bei den meisten Menschen mit MS zu Beginn der Erkrankung in Schüben (s. Glossar) auf. Die Beschwerden können sich vollständig oder unvollständig zurückbilden. Bei einem Teil der Betroffenen kommt es entweder von Beginn an oder im Verlauf zu einer langsamen, stetigen Zunahme von Behinderungen.

MS ist eine chronische, zurzeit also nicht heilbare Erkrankung. Allerdings gibt es verschiedene Möglichkeiten, den Verlauf der Erkrankung zu verbessern. Um das Abklingen der Beschwerden eines Schubs zu beschleunigen, kann Cortison als Infusion oder Tablette verabreicht werden – dies hat jedoch keinen Einfluss auf den Langzeitverlauf der MS. Auf diesen kann man mit mittlerweile fast 20 „Immuntherapien“ – als Tabletten, Infusionen oder Spritzen – versuchen, Einfluss zu nehmen. Ob angeboten wird, eine Immuntherapie zu beginnen, zu wechseln, zu pausieren oder zu beenden, und welches Präparat am besten geeignet ist, hängt von einer Vielzahl von Faktoren ab (entzündliche Aktivität der Erkrankung, Familienplanung, persönliche Vorlieben, u.a.). Möglicherweise wirken sich auch Lebensstilveränderungen (z.B. bestimmte Ernährungsgebote, Sport, Nikotinverzicht) positiv aus.

Der Schweregrad der MS ist von Mensch zu Mensch sehr unterschiedlich – zu Beginn der Erkrankung ist es schwierig, vorherzusagen, ob jemand einen leichten oder schweren Verlauf haben wird. Um eine Prognose (= Vorhersage) abzuschätzen, werden u.a. Eigenschaften der Patient*innen (z.B. Alter oder Geschlecht), die ersten MRT-Befunde und der anfängliche Krankheitsverlauf (z.B. Anzahl der Schübe im ersten Jahr) berücksichtigt. Die gute Nachricht ist: Die Mehrheit der Betroffenen ist 15–20 Jahre⁴ nach Diagnosestellung nur wenig oder mäßig betroffen. Bei etwa 20 Prozent, also einem von fünf Menschen mit MS, liegt ein höherer Behinderungsgrad vor (d.h. zum Beispiel, dass jemand eine Gehhilfe benötigt, um 100 Meter zu gehen). Es sind nur wenige Menschen mit MS, die auf einen Rollstuhl angewiesen sind. Es gibt allerdings auch andere Funktionsstörungen, z.B. Einschränkungen von Gedächtnis und Aufmerksamkeitsvermögen oder verstärkte Müdigkeit (Fatigue), die weniger gut zu erfassen sind und deshalb nicht so häufig erwähnt werden. Diese können Sie als Patient*in auch ohne „körperliche“ Behinderung relevant beeinträchtigen.

Wenn bei Ihnen oder Angehörigen der Verdacht auf oder die Diagnose MS gestellt wurde, ist dies oft erst einmal ein Schock. Mit diesem Gefühl sind Sie nicht allein! In dieser Leitlinie für Patientinnen und Patienten erfahren Sie mehr über die Diagnose und Behandlung von MS – wir hoffen, dass wir Sie damit unterstützen können, sich mit der Erkrankung auseinander zu setzen, sich aktiv an der Behandlung zu beteiligen und optimistisch in die Zukunft zu schauen.

⁴ University of California, San Francisco MS-EPIC Team: Cree BA, Gourraud PA, Oksenberg JR, Bevan C, Crabtree-Hartman E, Gelfand JM, Goodin DS, Graves J, Green AJ, Mowry E, Okuda DT, Pelletier D, von Büdingen HC, Zamvil SS, Agrawal A, Caillier S, Cioocca C, Gomez R, Kanner R, Lincoln R, Lizee A, Qualley P, Santaniello A, Suleiman L, Bucci M, Panara V, Papinutto N, Stern WA, Zhu AH, Cutter GR, Baranzini S, Henry RG, Hauser SL. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol*. 2016 Oct;80(4):499-510.



3. Die Diagnose einer MS

Wie häufig ist MS und bei wem tritt sie auf?

MS ist die häufigste autoimmune Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS, d.h. des Gehirns und Rückenmarks). Weltweit gibt es über zwei Millionen Menschen mit MS, davon lebten 2015 ca. 230 000 in Deutschland. Tendenziell nimmt die Häufigkeit der Diagnose MS auf der ganzen Welt zu – ob dies daran liegt, dass wirklich immer mehr Menschen daran erkranken oder sie einfach nur, z.B. aufgrund besserer MRT-Geräte, häufiger und/oder früher festgestellt wird, ist bisher nicht geklärt. Typischerweise wird die Erkrankung zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr festgestellt – sie kann aber ebenso bei Kindern oder im höheren Erwachsenenalter erstmals auftreten. Von der schubförmigen MS, der häufigsten Form, sind Frauen zwei- bis dreimal häufiger betroffen als Männer.

Welche Beschwerden treten bei MS auf?

MS kann viele verschiedene Beschwerden auslösen. MS-typische neurologischen Beschwerden sind z.B. Gefühlsstörungen (z.B. Taubheit, Kribbeln), Bewegungsstörungen (z.B. Lähmungen), Sehstörungen (z.B. Doppelbilder, Unschärfe, Erblindung), Blasen- oder Mastdarmstörungen (z.B. Blasenschwäche oder Inkontinenz) oder Störungen der geistigen Fähigkeiten (z.B. Konzentrationsstörungen, starke Ermüdbarkeit). Eher selten verursacht eine MS epileptische Anfälle, Wesensveränderungen oder Kopfschmerzen. Die Beschwerden treten, je nach MS-Form, schubartig oder langsam schleichend fortschreitend auf (s. nächster Abschnitt).

Welche Verlaufsformen gibt es?

Es werden drei Verlaufsformen der MS unterschieden:

- 1) **Schubförmig remittierende MS:** Bei 85 Prozent der Menschen beginnt die Erkrankung im jungen Erwachsenenalter als schubförmig remittierende MS (schubförmig: in Schüben auftretend, remittierend: vorübergehend nachlassend). Sie ist durch das Auftreten von plötzlichen neurologischen Verschlechterungen, sogenannten „Schüben“ gekennzeichnet (s. Glossar).
- 2) **Sekundär progrediente MS:** Bei einem Teil der Patient*innen geht die schubförmige MS später in eine sekundär progrediente MS über (sekundär: an zweiter Stelle, progredient: voranschreitend). Diese Form wird so genannt, weil sich statt der weniger werdenden Schübe in dieser Phase eine langsam schleichende Verschlechterung der Beschwerden, z.B. eine zunehmende Gehstörung, einstellt.
- 3) **Primär progrediente MS:** Fünfzehn Prozent der Menschen haben zu Beginn der Erkrankung keine Schübe, bei ihnen fällt die MS durch eine langsame Zunahme der Beschwerden auf. Diese Form nennt sich primär progrediente MS (primär: zuerst vorhanden, progredient: voranschreitend).

Wichtig: Abkürzung für die MS-Formen

Die schubförmig remittierende MS wird in wissenschaftlichen Texten oft als RRMS abgekürzt (englisch: relapsing remitting MS), die sekundär progrediente als SPMS (englisch: secondary progressive MS) und die primär progrediente als PPMS (englisch: primary progressive MS) bezeichnet.

Zusätzlich wird bei jeder Form noch bewertet, ob sie entzündlich aktiv oder nicht aktiv ist. Dies wird durch das Auftreten von Schüben oder aufgrund von MRT-Aktivität (neue Herde, Anreicherung von Kontrastmittel in der MRT) festgemacht.

Wichtig: Aktivität und Progression – was ist das?

„Aktiv“ (oder auch entzündlich aktiv) bedeutet, dass bei einem Menschen mit MS in einem bestimmten Zeitraum Schübe und/oder neue bzw. sich vergrößernde MS-Läsionen im MRT (s. Glossar) auftreten. „Progredient“ bedeutet, dass sich in einem bestimmten Zeitraum eine langsame Verschlechterung neurologischer Beschwerden gezeigt hat. Es gibt, wie unten aufgeführt auch Mischformen. Beispiele für einen „progredienten und aktiven“ Verlauf wären z.B. eine sekundär progrediente MS, die vornehmlich durch eine langsame Verschlechterung gekennzeichnet ist, bei der aber zusätzlich „aufgesetzte“ Schübe vorkommen oder eine primär progrediente MS, bei der immer wieder neue MS-Läsionen im MRT auftauchen. Während Schübe durch entzündliche Aktivität verursacht werden, ist die Ursache der Progression bisher unbekannt und wird von einem Abbau von Nervenzellen begleitet, der als Degeneration bezeichnet wird. Dies wird später für das Verständnis der Wirksamkeit der Therapien wichtig.

Dadurch entstehen die folgenden Verlaufstypen⁵:

1) Schubförmig remittierende MS:

- Aktiv
- nicht aktiv

2) Sekundär progrediente MS:

- aktiv und progredient
- aktiv und nicht progredient
- nicht aktiv und progredient
- nicht aktiv und nicht progredient

3) Primär progrediente MS:

- aktiv und progredient
- aktiv und nicht progredient
- nicht aktiv und progredient
- nicht aktiv und nicht progredient

⁵ Zusätzlich zu den hier vorgestellten Verlaufstypen gibt es das Radiologisch isolierte Syndrom und das Klinisch isolierte Syndrom, die beide mit der Zeit in eine echte MS übergehen können – mehr Informationen hierzu erhalten Sie auf S. 28.

Wichtig: Was bedeutet „hochaktiv“?

Der Begriff „hochaktiv“ entstammt ursprünglich Zulassungstexten für bestimmte Immuntherapien, die seltene, aber gefährliche Nebenwirkungen haben können und deren Einsatz dadurch eingeschränkt werden sollte. Diese sollten nur Patient*innen mit „hochaktivem“ Verlauf gegeben werden. Allerdings gibt es keine Studien, in denen die Medikamente an „hochaktiven“ Patient*innen untersucht wurden und auch keine einheitliche Definition dafür, was „hochaktiv“ genau bedeutet.

In der neuen MS-Leitlinie haben die Autoren basierend auf internationalen Expertenübereinkünften versucht, eine Definition zu finden, bei der für Patient*innen ohne bisherige Immuntherapie Risikofaktoren (s. Seite 18) für eine höhere Krankheitsaktivität bestehen. Diese Definition basiert allerdings nicht auf eindeutigen wissenschaftlichen Studien und ist auch nicht Teil der Diagnosekriterien; sie ist lediglich als Orientierung für Therapieentscheidungen gedacht. Für Patient*innen unter Therapie ist eine derartige Definition sehr viel schwieriger, weil je nach Therapieform Aktivität anders zu bewerten ist.

Zu Beginn der Erkrankung lässt sich nur schwer abschätzen, ob eine MS eher einen milden oder schweren Verlauf haben wird. Anhand bestimmter Risikofaktoren haben die Expert*innen der medizinischen Leitlinie eine Definition für Menschen mit einem „wahrscheinlich hochaktiven“ Verlauf erstellt. Diese Definition ist nur für „therapienaive“ Menschen mit MS anwendbar, das heißt solche, die bisher noch keine Immuntherapie erhalten haben. Kriterien für eine hochaktive MS bei Menschen mit MS mit Immuntherapie wurden in der Leitlinie nicht definiert, da dies sehr von der Art der Therapie abhängt und es hierzu auch keine internationale Übereinstimmung gibt.

Bei therapie-naiven (s.o.) Menschen mit MS kann es Hinweise dafür geben, dass bei ihnen ein „wahrscheinlich hochaktiver“ Verlauf zu erwarten ist. Diese Kategorie kann einen Einfluss auf die Wahl der Langzeittherapie der MS haben (s. Seite 48).

Menschen mit MS werden in der medizinischen Leitlinie als „wahrscheinlich hochaktiv“ eingestuft, wenn

- nach dem ersten Schub (s. Glossar) trotz Schubtherapie (s. Seite 30) eine Behinderung übrig bleibt, die sie im Alltag beeinträchtigt
- sie sich schlecht von den ersten beiden Schüben erholen
- in den ersten zwei Krankheitsjahren drei oder mehr Schübe auftreten bzw. im ersten Krankheitsjahr bereits zwei oder mehr Schübe
- im ersten Krankheitsjahr eine mäßige, bleibende Behinderung entsteht
- im ersten Krankheitsjahr Zeichen in der klinischen Untersuchung auftreten, die zeigen, dass die sogenannte „Pyramidenbahn“ geschädigt wurde (A28)⁶

Auch der Nachweis vieler Herde im MRT kann hier mitberücksichtigt werden. Eine Definition als „hochaktiv“ alleine aufgrund der MRT-Aktivität wurde von den Autor*innen der medizinischen Leitlinie als problematisch angesehen, weil MRT-Ergebnisse allein nur eine begrenzte Aussage über die individuelle Prognose erlauben. Hierzu gibt es allerdings unterschiedliche Ansichten von MS-Ärztinnen und Ärzten und die oben genannten Kriterien sind entsprechend nur als Orientierung für Therapieentscheidungen zu verstehen.

Welche Untersuchungen werden bei MS-Verdacht angeboten und was sind MS-typische Ergebnisse?

Eine MS-Diagnose zu stellen, ist gar nicht so einfach. Es gibt nämlich nicht den einen „MS-Test“, der zweifelsfrei beweist, dass eine MS vorliegt. MS ist eine Ausschlussdiagnose. Das bedeutet, dass verschiedenen Untersuchungen gemacht werden und nur, wenn die Ergebnisse gut zu einer MS passen und nicht besser durch eine andere Erkrankung erklärt werden können, wird eine MS-Diagnose gestellt. Im Folgenden erfahren Sie mehr über die Untersuchungen und welche Ergebnisse für eine MS typisch sind – am Ende dieses Abschnitt erfahren Sie, welche Untersuchungen in der Leitlinie empfohlen werden.

⁶ Zur Erinnerung: Am Ende jeder Empfehlung finden Sie einen Buchstaben und eine Zahl (z.B. A28), die auf die Empfehlung der Originalleitlinie verweisen.

1. Anamnese (Krankengeschichte) und neurologische Untersuchung: MS-typische neurologische Beschwerden

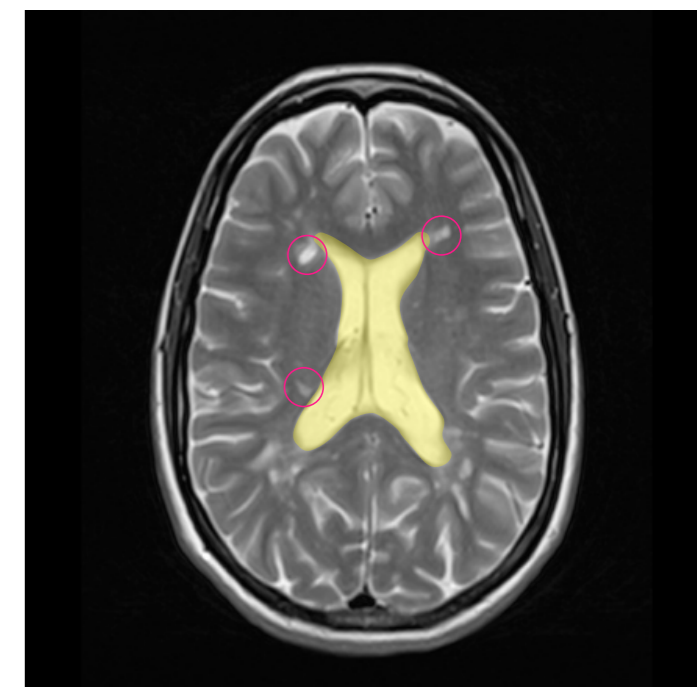
Zwingend notwendig für eine MS-Diagnose sind MS-typische neurologische Beschwerden (aus der Anamnese) und Befunde (aus der neurologischen Untersuchung) – entweder in Form eines Schubs (s. Glossar) oder einer langsamen Verschlechterung (Progression). Dabei können, wie oben beschrieben, z.B. Gefühls-, Bewegungs-, Seh-, Blasen- oder Mastdarmstörungen oder Störungen der geistigen Fähigkeiten auftreten. Wenn eine Ärztin oder ein Arzt im Moment der ärztlichen Untersuchung einen krankhaften Befund feststellt, z.B. eine Lähmung oder eine verlangsamte Pupillenreaktion, wenn der Sehnerv betroffen ist, wird dies als „objektive Läsion“ (objektiv = tatsächlich, Läsion = lat. für Verletzung) bezeichnet. (Dies ist nicht zu verwechseln mit der MS-Läsion im MRT, die im nächsten Abschnitt erklärt wird; leider wird der Begriff hier doppelt verwendet.)

2. MRT-Bilder von Gehirn und Rückenmark: MS-typische Herde oder „Läsionen“

Die MRT ist ein Bildgebungsverfahren in der Medizin, bei dem mittels Magnetkraft Bilder des Körpers, im Falle der MS von Gehirn und Rückenmark, gemacht werden. Auf den MRT-Bildern suchen Radiolog*innen nach Flecken, die als Ausdruck der bei MS auftretenden Entzündung betrachtet werden (s. Abb. 1). Diese Flecken werden Läsionen (lat. für Verletzung) oder Herde genannt. Für eine MS-Diagnose müssen die Kriterien der „räumlichen“ und „zeitlichen Dissemination“ erfüllt sein (s. auch Kasten S. 21), das bedeutet, dass die Flecken in Raum und Zeit getrennt sind. Dies ist dann der Fall, wenn sie 1) in ganz bestimmten Regionen von Gehirn und Rückenmark verteilt sind (s. Abb. 2) und, zumindest bei der schubförmigen MS, 2) das Auftreten neuer Läsionen nachgewiesen wird. Dies gelingt entweder, wenn es in einem Folge-MRT mehr Flecken gibt als zuvor oder wenn es in einem MRT gleichzeitig Läsionen gibt, die Kontrastmittel aufnehmen und andere, die dies nicht tun.

Abb. 1: Bei einer MS sieht man helle oder dunkle Flecken, die „Läsionen“ oder „Herde“ im MRT des Gehirns und Rückenmarks (pink umkreist). Auf dieser Abbildung sind die MS-Läsionen als weiße Flecken sichtbar und die Ventrikel, natürliche Hohlräume in Inneren des Gehirns, gelb hinterlegt.

Bilder mit freundlicher Genehmigung von TakePart Media.



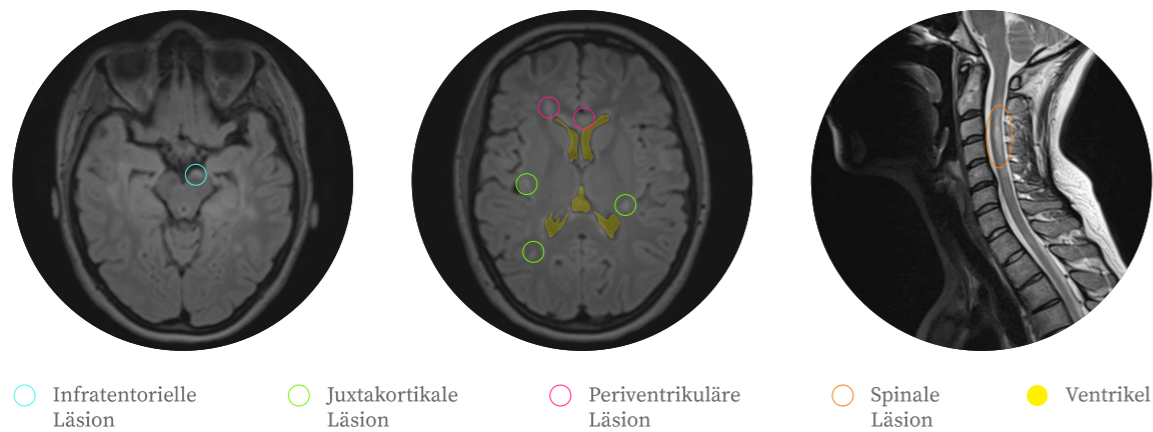


Abb. 2: Es gibt verschiedene Erkrankungen, die Läsionen im Gehirn verursachen können. Als MS-typisch gelten diese nur, wenn sie in ganz bestimmten Bereichen des zentralen Nervensystems liegen: Kortikal/juxtakortikal (in oder an der Grenze zur Hirnrinde; grün), periventrikulär (an die Seitenventrikel grenzend; pink), infratentoriell (Hirnstamm und Kleinhirn; blau) und spinal (Rückenmark; orange). Auf dieser Abbildung sind die Ventrikel, natürliche Hohlräume in Inneren des Gehirns, gelb hinterlegt.
Bilder mit freundlicher Genehmigung von TakePart Media.

Auf Seite 25 ff und folgende finden Sie einige anschauliche Beispiele dafür, in welchen Konstellationen Beschwerden, MRT- und Nervenwasserbefunde zu einer MS-Diagnose führen.

Wichtig: Kontrastmittel macht aktive Läsionen sichtbar

Durch den Einsatz von Kontrastmittel kann man weniger aktive von aktiv-entzündlichen Läsionen unterscheiden. Bei MRT-Aufnahmen wird das Kontrastmittel Gadolinium verwendet. Es wird während der MRT-Untersuchung über eine Vene gespritzt. Wenn eine Läsion Kontrastmittel aufnimmt, wird sie als „aktiv“ bezeichnet, das heißt es gibt eine Störung der sogenannten Blut-Hirn-Schranke (s. Glossar), eine Barriere, die das empfindliche Gehirn normalerweise vor z.B. Krankheitserregern im Blut schützen soll. Wenn diese Barriere gestört ist, wie im Falle einer MS-Läsion, wird sie durchlässig für u.a. Entzündungsfaktoren, aber auch Kontrastmittel.

Eine wichtige Funktion der MRT ist, dass andere Erkrankungen (z.B. Tumorerkrankungen oder ein Schlaganfall), die ganz ähnliche Beschwerden machen können wie eine MS, ausgeschlossen werden.

Wichtig: „Räumliche“ und „zeitliche Dissemination“ – Trennung in Raum und Zeit

MS ist eine chronische Erkrankung, die verschiedene Bereich des zentralen Nervensystems (ZNS, d.h. des Gehirns und Rückenmarks) befällt. Diese Eigenschaften spiegeln sich in den, für die Diagnose essentiellen Begriffen „räumliche Dissemination“ und „zeitliche Dissemination“ wider. Man könnte dies als Trennung in Raum und Zeit übersetzen (der Begriff „Dissemination“ bedeutet wörtlich übersetzt „Verbreitung“). Die räumlich Dissemination beschreibt also, dass unterschiedliche Regionen des ZNS betroffen sind, die zeitliche Dissemination, und dass ein Fortschreiten der Erkrankung besteht. Dies kann klinisch (d.h. anhand der Beschwerden der/des Betroffenen) oder MRT-gestützt nachgewiesen werden; eine zeitliche Dissemination kann auch durch Befunde im Nervenwasser gezeigt werden.

Räumliche Dissemination:

- Klinischer Nachweis: Es treten Beschwerden in zwei verschiedenen Systemen des ZNS auf, z.B. Doppelbilder und später im Verlauf oder in einem zweiten Schub Gefühlsstörungen des linken Arms. Die „Trennung im Raum“ ist hier bewiesen, weil beide Funktionen in ganz unterschiedlichen Bereichen des Gehirns gesteuert werden.
- MRT-gestützter Nachweis: Die Läsionen liegen in mindestens zwei der folgenden vier Regionen des ZNS:
 - Kortikal/juxtakortikal (in oder an der Grenze zur Hirnrinde)
 - periventrikulär (an die sogenannten Seitenventrikel grenzend)
 - infratentoriell (Kleinhirn und Hirnstamm)
 - spinal (Rückenmark)

Zeitliche Dissemination:

- Klinischer Nachweis: Die zeitliche Dissemination bedeutet, dass mindestens zwei unterschiedliche Schübe auftreten müssen oder, im Falle der primär progredienten MS, Beschwerden im Verlauf mindestens eines Jahres stetig zunehmen.
- MRT-gestützter Nachweis: Eine zeitliche Dissemination liegt vor, wenn entweder
 - gleichzeitig alte und neue Läsionen in einem MRT sichtbar sind oder
 - in einem zweiten MRT neue Läsionen auftauchen.
- Nachweis im Nervenwasser: Eine zeitliche Dissemination gilt auch dann als nachgewiesen, wenn sich im Nervenwasser sogenannte oligoklonale Banden (OKB) finden. Knapp zusammengefasst sind OKB Hinweis auf eine chronische Produktion von Antikörpern (Abwehrweißen) im ZNS (s. Glossar).

3. Nervenwasseruntersuchung (Liquor): Zeichen für eine autoimmune Entzündung

Das Nervenwasser (medizinisch: Liquor) ist eine Flüssigkeit, die das Gehirn und das Rückenmark umgibt. Es dient zum einen als Stoßdämpfer für das empfindliche Organ, zum anderen dem Stoffwechsel der Nervenzellen. Bei einer MS kann man Hinweise für eine Entzündung im Nervenwasser finden, z.B. Entzündungszellen im Nervenwasser (im Befund oder Arztbrief ist dann von einer ‚erhöhten Zellzahl‘ die Rede), manchmal werden auch bestimmte Antikörper gefunden (dies wird als ‚MRZ-Reaktion‘ bezeichnet, s. Glossar).

Da diese in den Diagnosekriterien eine Rolle spielen, sollten Sie sich vor allem den Begriff „isolierte oligoklonale Banden“ (kurz: OKB) merken. Diese OKB sind Eiweiße, entstehen durch einen autoimmunen Entzündungsprozess im zentralen Nervensystem und sind bei einem Großteil aller Menschen mit MS nachweisbar.⁷ Sie kommen zwar auch bei einigen anderen Erkrankungen vor, sind aber besonders häufig bei MS. Knapp zusammengefasst sind OKB Hinweis auf eine Produktion von Antikörpern (Abwehrweißen) isoliert im Nervenwasser und nicht im Blut. Ihr Vorhandensein zeigt, dass ein chronischer Autoimmunprozess im zentralen Nervensystem stattfindet, weshalb sie auch als Nachweis einer zeitlichen Dissemination bei der MS-Diagnose gelten.

4. Blutuntersuchung: Ausschluss von Infektionskrankheiten und anderen Autoimmunerkrankungen

Im Blut wird getestet, ob eine Infektion mit Borrelien oder Syphilis vorliegt, da diese Erkrankungen ganz ähnliche Beschwerden machen können wie eine MS. Wenn der Bluttest auffällig ist, wird zusätzlich das Nervenwasser auf diese Erreger untersucht. (Oft erfolgt beides aus organisatorischen Gründen direkt im Rahmen der Nervenwasseruntersuchung aus Blut und Nervenwasser.) Daneben kann ihr ihre Ärztin oder ihr Arzt bei entsprechenden Hinweisen aus der Krankheitsgeschichte, neurologischen Untersuchung oder MRT weitere Blutuntersuchungen veranlassen, um eine mögliche andere Autoimmunerkrankung, z.B. Lupus oder Neuromyelitis optica, auszuschließen.

5. Nervenvermessung: Verlangsamung durch Schäden der Nervenscheiden

Wie eingangs beschrieben, kommt es bei MS zu einer Schädigung der Nervenscheiden in Gehirn und Rückenmark, genannt Demyelinisierung. Dies hat zur Folge, dass die Nerven ihre Signale langsamer weiterleiten als bei gesunden Menschen. Man kann diese Verlangsamung mit technischen Methoden nachweisen, den evozierten Potentialen (s. Glossar). Beim Sehnerv werden die „visuell evozierten Potentiale“ (VEPs) bestimmt. Für die zentralen Nervenbahnen die Empfindungen übertragen werden an Armen und Beinen die „sensibel evozierten Potentiale“ (SEPs) und für Bewegung die „motorisch evozierten Potentiale“ (MEPs) gemessen. Die Messung der evozierten Potentiale gehört allerdings nicht zu den Standarduntersuchungen.

⁷ Deisenhammer F, Zetterberg H, Fitzner B, Zettl UK. The Cerebrospinal Fluid in Multiple Sclerosis. Front Immunol. 2019 Apr 12;10:726.

Folgende Untersuchungen **sollen** neben einer sorgfältigen Anamnese (Krankengeschichte) und neurologischen Untersuchung bei MS-Verdacht durchgeführt werden:

- MRT des Gehirns mit Kontrastmittel⁴
- MRT des Rückenmarks mit Kontrastmittel⁴
- Nervenwasseruntersuchung (insbesondere auf oligoklonale Banden (OKB))⁸
- Bluttest auf Borrelien und Syphilis (wenn diese auffällig sind auch im Nervenwasser). (A1)

In besonderen Fällen können weitere Untersuchungen sinnvoll sein – dies entscheidet die Ärztin oder der Arzt jeweils im Einzelfall:

Außerdem **kann** es sinnvoll sein, das Nervenwasser auf eine Bildung von Antikörpern gegen Maser-, Röteln- und Varizella-Zoster-Viren (MRZ-Reaktion) zu untersuchen.

Die Durchführung von Nervenvermessungen wie visuell evozierte Potentiale (VEPs), somatosensibel evozierte Potentiale (SEPs), motorisch evozierte Potentiale (MEPs) (s. Glossar) **können** für die Differenzialdiagnostik sinnvoll sein. (A2)

Wenn es keine MS-untypischen Befunde gibt, sind weitere Blutuntersuchungen nicht notwendig.

Wie wird die Diagnose einer MS gestellt?

Damit die Diagnose einer MS einheitlich und sicher ist, haben Expert*innen sogenannte Diagnosekriterien erstellt. Sie wurden in den vergangenen Jahrzehnten mehrfach überarbeitet. Die aktuell geltenden Diagnosekriterien stammen aus dem Jahr 2017 und heißen, benannt nach einem ihrer Verfasser, McDonald-Kriterien.

Hinweis: Für die MS-Diagnose spielen die räumliche und zeitliche Dissemination eine wichtige Rolle, die durch neurologische Beschwerden, MS-Läsionen im MRT und die oligoklonalen Banden (OKB) im Nervenwasser nachgewiesen werden – Sie können dies auf Seite 19 noch einmal nachlesen!

⁸ Es gibt ganz genaue Empfehlungen dafür, welche MRT-Sequenzen durchgeführt und welche Werte im Nervenwasser bestimmt werden sollen. Sie können diese bei Bedarf in der Originalleitlinie zur MS nachlesen.

Diagnosekriterien für die schubförmig remittierende MS

Für die Diagnose einer schubförmigen MS werden die folgenden Kriterien berücksichtigt:

- Schub/Schübe
- Auffällige/r Befund/e in der ärztlichen Untersuchung⁹
- MRT: räumliche Dissemination
- MRT: zeitliche Dissemination
- OKB (s. Glossar) im Nervenwasser (gilt ebenfalls als Kennzeichen der zeitlichen Dissemination)
- Ausschluss anderer Diagnosen

Für eine MS-Diagnose müssen aber nicht alle dieser Kriterien vorliegen, stattdessen sind verschiedene Kombinationen möglich. Wir gehen die häufigsten fünf Szenarien hier durch.

Wichtig: MS-Diagnose – der Normalfall

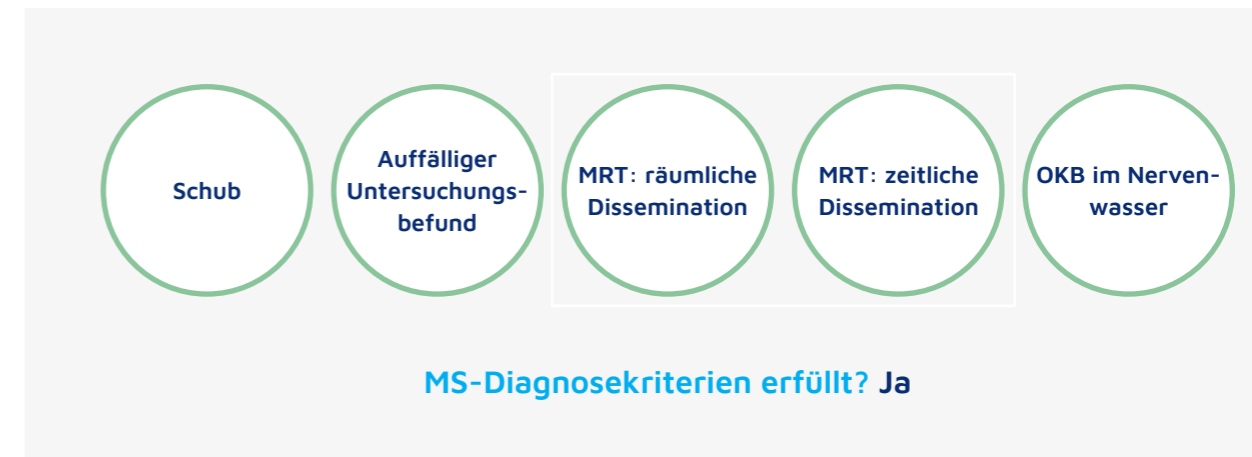
Normalerweise wird eine MS diagnostiziert, wenn ein Mensch MS-typische neurologische Beschwerden und klinische Befunde sowie einen MS-typischen MRT-Befund hat und andere Erkrankungen ausgeschlossen wurden. Veränderungen im Nervenwasser können die Diagnose ebenfalls unterstützen; die Nervenvermessungen gehören nicht zu den Diagnosekriterien, können aber Hinweise liefern oder zur Abgrenzung anderer Erkrankungen (Differenzialdiagnose) dienen.

Stellen Sie sich folgende Situation vor: Eine 32-jährige Frau stellt sich bei einem Neurologen vor, weil sie seit zwei Tagen auf dem rechten Auge nicht mehr richtig sehen kann. Sie hat keine Vorerkrankungen und bisher nie neurologische Beschwerden gehabt. Der Neurologe findet in der Untersuchung eine Sehverschlechterung (= auffälliger Untersuchungsbefund; in den Diagnosekriterien „objektive Läsion“ genannt) und stellt die Verdachtsdiagnose Sehnerventzündung¹⁰ (= Schub). Er veranlasst die empfohlenen Untersuchungen bei MS-Verdacht (s.o.).

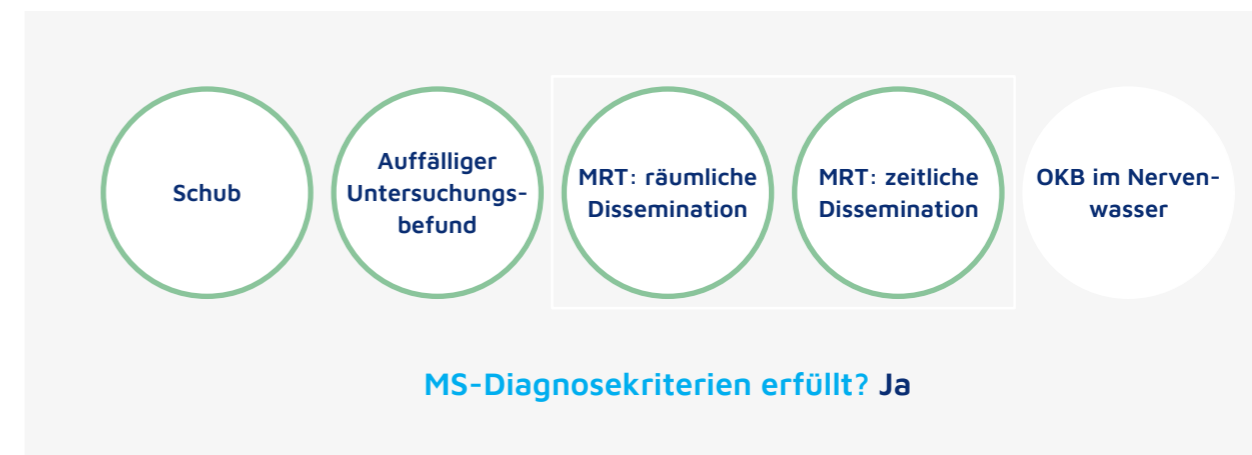
⁹ In den Diagnosekriterien wird dies als „objektive Läsion“ bezeichnet – nicht zu verwechseln mit der MS-Läsion im MRT; der Begriff wird in diesem Zusammenhang leider doppelt verwendet.

¹⁰ Wir haben hier das Beispiel Sehnerventzündung gewählt, die Patientin könnte aber genauso gut z.B. Kribbelmissempfindungen der rechten Körperhälfte, eine Lähmung der Hand oder eine plötzliche Harninkontinenz haben.

Szenario 1: Im MRT sind MS-typische Läsionen im Gehirn und Rückenmark¹¹ zu sehen (= räumliche Dissemination), zwei dieser Läsionen nehmen Kontrastmittel auf, eine nicht (= zeitliche Dissemination). Im Nervenwasser sind OKB nachweisbar. Es gibt keinen Hinweis auf das Vorliegen einer anderen Erkrankung. Der Neurologe stellt die Diagnose einer MS.



Szenario 2: Im MRT sind MS-typische Läsionen im Gehirn und Rückenmark zu sehen (= räumliche Dissemination), zwei dieser Läsionen nehmen Kontrastmittel auf, eine nicht (= zeitliche Dissemination). Im Nervenwasser sind keine OKB. Es gibt keinen Hinweis auf das Vorliegen einer anderen Erkrankung. Der Neurologe stellt die Diagnose einer MS.



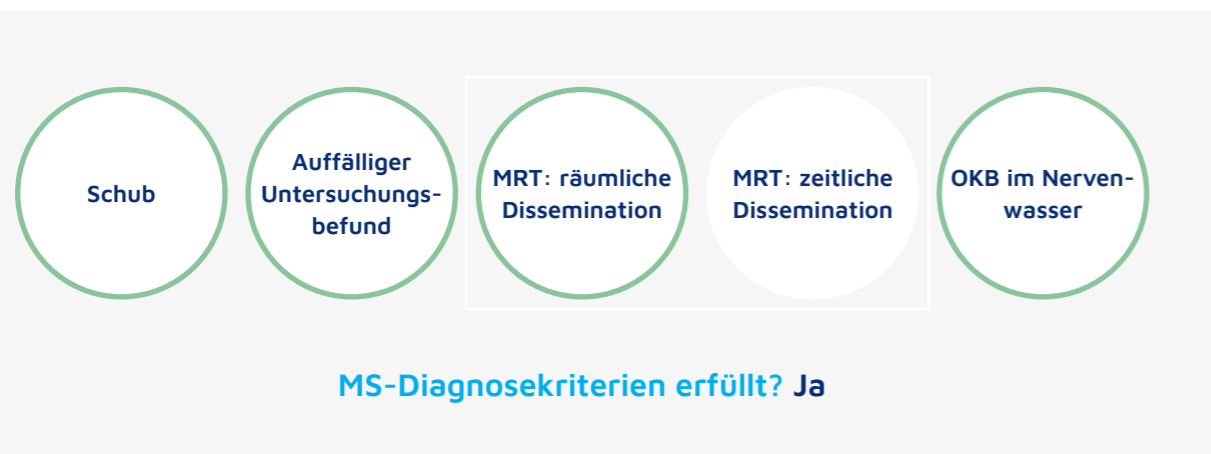
¹¹ In den hier beschriebenen Szenarien sind die MS-Läsionen stets im Hirnstamm und Rückenmark – sie könnten aber auch an anderen MS-typischen Orten im Gehirn und/oder Rückenmark sein, s. auch Kasten „Wichtig: „Räumliche“ und „zeitliche Dissemination“ – Trennung in Raum und Zeit“ auf S. 21.

Szenario 3: Im MRT sind MS-typische Läsionen im Gehirn und Rückenmark zu sehen (= räumliche Dissemination), **keine** der Läsionen nimmt Kontrastmittel auf (Kriterien der zeitlichen Dissemination sind **nicht** erfüllt!). Im Nervenwasser sind keine OKB. Es gibt keinen Hinweis auf das Vorliegen einer anderen Erkrankung. Es wird der **Verdacht** auf eine MS geäußert.

In der Kontroll-MRT sechs Monate später sind zwei neue Läsionen sichtbar (= zeitliche Dissemination). Nun stellt der Neurologe die Diagnose einer MS.

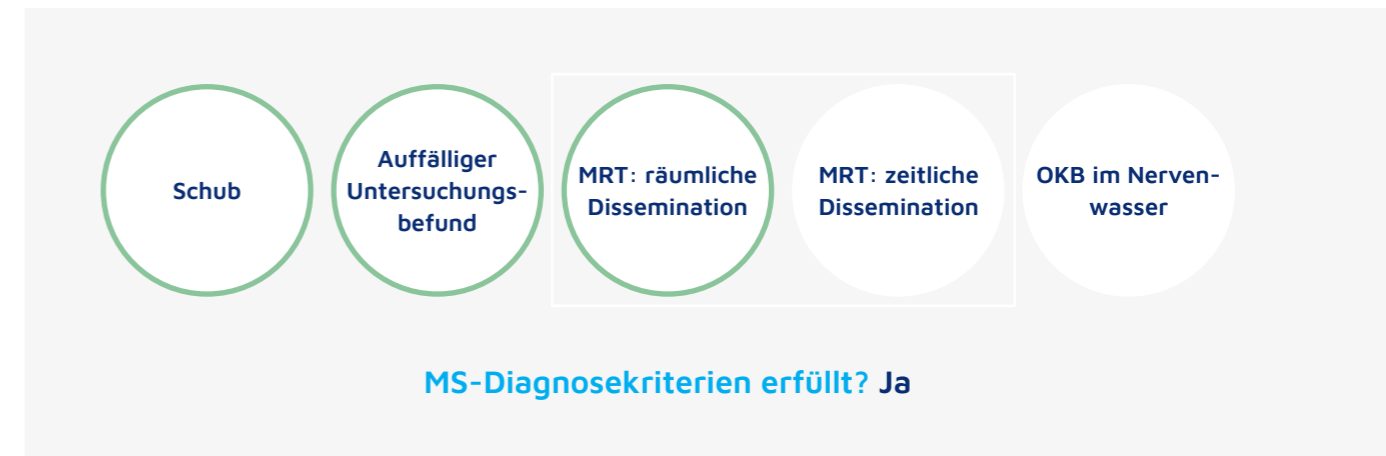


Szenario 4: Im MRT sind MS-typische Läsionen im Gehirn und Rückenmark zu sehen (= räumliche Dissemination), **keine** der Läsionen nimmt Kontrastmittel auf (Kriterien der zeitlichen Dissemination sind **nicht** erfüllt!). Im Nervenwasser sind aber OKB nachweisbar. Es gibt keinen Hinweis auf das Vorliegen einer anderen Erkrankung. Der Neurologe stellt die Diagnose einer MS.



Szenario 5: Im MRT sind MS-typische Läsionen im Gehirn und Rückenmark zu sehen (= räumliche Dissemination), **keine** der Läsionen nimmt Kontrastmittel auf (Kriterien der zeitlichen Dissemination sind **nicht** erfüllt!). Im Nervenwasser sind keine OKB. Es gibt keinen Hinweis auf das Vorliegen einer anderen Erkrankung. Es wird der **Verdacht** auf eine MS geäußert.

Ein Jahr später tritt ein eindeutiger zweiter Schub mit Lähmung des linken Beins auf, die der Neurologe in der Untersuchung auch feststellen kann (= 2. Schub; 2. auffälliger Untersuchungsbefund). Nun stellt der Neurologe die Diagnose einer MS.



Wichtig: Eine MS-Diagnose kann schon beim ersten Schubereignis gestellt werden

Wie in den Szenarien 1, 2 und 4 beschrieben, kann es sein, dass eine MS-Diagnose schon nach dem allerersten Schub (s. Glossar) gestellt wird. Nämlich dann, wenn im ersten MRT die Kriterien der räumlichen Dissemination erfüllt sind und zusätzlich eine zeitliche Dynamik nachgewiesen wird – und zwar entweder durch eine zeitliche Dissemination im MRT oder das Vorhandensein von OKB im Nervenwasser.

Wahrscheinlich finden Sie sich oder Ihre*n Angehörige*n in einem der häufigsten Szenarien wieder. Falls nicht, finden Sie im Glossar unter „Diagnosekriterien der schubförmigen MS“ eine Tabelle, in der Sie alle möglichen Konstellationen ablesen können.

Diagnosekriterien der sekundär progredienten MS

Für die sekundär progrediente MS gibt es leider nicht ganz so klare Diagnosekriterien. Eine gängige Definition ist folgende: Eine sekundär progrediente MS liegt dann vor, wenn bei einem Menschen mit gesicherter schubförmiger MS über sechs bis zwölf Monate eine langsame, klinisch objektivierbare Verschlechterung unabhängig von Schüben auftritt.

Diagnosekriterien der primär progredienten MS

Eine primär progrediente MS wird nach Ansicht der Expert*innengruppe diagnostiziert, wenn ein Mensch über mindestens ein Jahr langsam zunehmende MS-typische und klinisch objektivierbare

neurologische Beschwerden hat und mindestens **zwei** der folgenden Kriterien erfüllt sind:

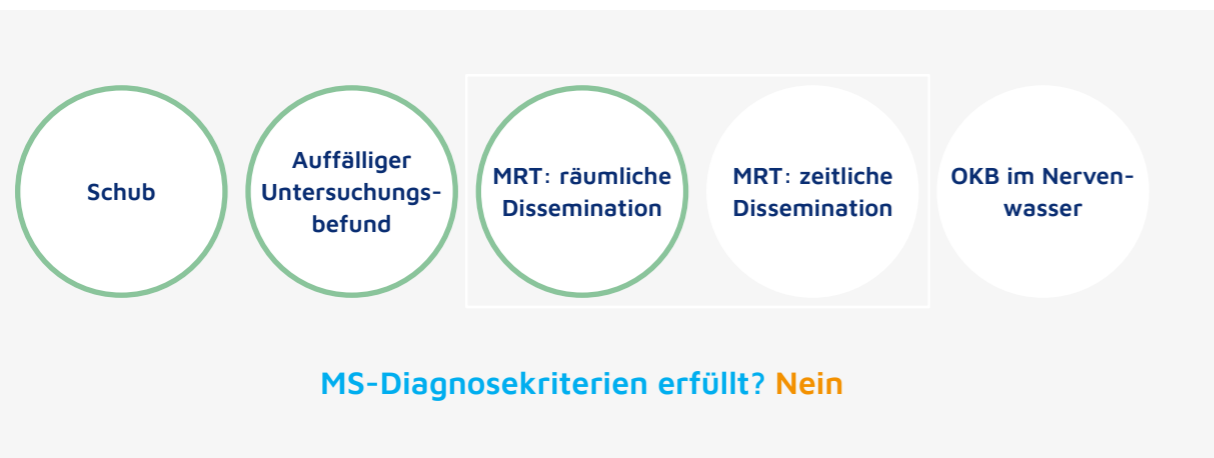
- mindestens eine Läsion in einer MS-typischen Hirnregion (periventrikulär, kortikal/juxtakortikal, infratentoriell; für eine Erläuterung der typischen Regionen s. Abb. 2 auf Seite 20)
- mindestens zwei Läsionen im Rückenmark (d.h. „spinal“ = im Rückenmark gelegen)
- Nachweis oligoklonaler Banden (OKB) im Nervenwasser.

Was unterscheidet einen MS-Verdacht von der Diagnose MS?

Es gibt immer wieder Menschen, bei denen einige, aber nicht alle Kriterien für eine MS-Diagnose erfüllt sind. Dann wird der Verdacht auf eine MS geäußert. Diese Verdachtsfälle lassen sich meistens die folgenden zwei Kategorien einteilen: Klinisch isoliertes Syndrom oder Radiologisch isoliertes Syndrom.

Klinisch isoliertes Syndrom

Wenn ein Mensch MS-typische Beschwerden, also einen Schub, hat und MS-typische Läsionen im MRT (räumliche Dissemination), sonst aber keine weiteren Kriterien für eine MS-Diagnose erfüllt sind, nennt man dies Klinisch isoliertes Syndrom (KIS) (klinisch = durch ärztliche Untersuchung feststellbar, isoliert = einzeln, Syndrom = Krankheitsbild). Ein KIS kann der Beginn einer MS sein – muss es aber nicht.



Radiologisch isoliertes Syndrom

Es gibt auch Menschen, die eine MRT machen lassen, ohne MS-verdächtige neurologische Beschwerden zu haben (z.B. um Kopfschmerzen abzuklären) und bei denen dann durch Zufall MS-ty-

pische Läsionen¹² gefunden werden. Das nennt man dann Radiologisch isoliertes Syndrom (radiologisch = im MRT sichtbar, isoliert = einzeln, Syndrom = Krankheitsbild). Auch ein RIS kann, muss aber nicht der Vorbote einer MS sein: In einer Studie mit knapp 500 RIS-Patient*innen entwickelte im Laufe von 10 Jahren etwa die Hälfte eine MS. Das Risiko eine MS zu entwickeln war höher

- bei jungen Menschen (unter 37 Jahre)
- wenn im Nervenwasser oligoklonale Banden gefunden wurden und
- wenn die Läsionen an bestimmten Stellen waren (Kleinhirn, Hirnstamm, Rückenmark).

Bei Menschen mit RIS, die alle Risikofaktoren gleichzeitig hatten, war das Risiko deutlich höher: 87 von 100 entwickelten innerhalb von 10 Jahren eine MS. Lag keiner oder nur einer der Risikofaktoren vor, entwickelte nur etwa ein Viertel in diesem Zeitraum eine MS. Da es nur wenige vergleichbare Studien gibt, sind diese Werte aber nur als Schätzungen zu verstehen.



Welche Erkrankungen können so ähnlich wie MS aussehen?

Es gibt einige Erkrankungen, die ganz ähnliche Beschwerden oder MRT-Veränderungen machen können wie eine MS. Daher sollen bei bestimmten Konstellationen (z.B. erste neurologische Beschwerden mit über 55 Jahren oder vorbekannte Autoimmunerkrankungen), Beschwerden (z.B. Fieber oder Krampfanfall) oder Untersuchungsergebnissen (z.B. keine OKB im Nervenwasser oder ungewöhnliche geformte Läsionen im MRT) ergänzende Untersuchungen durchgeführt werden. Nähere Informationen hierzu finden Sie in Empfehlung A3 der Leitlinie.

¹² Diese Läsionen müssen bestimmte Kriterien erfüllen, die Barkhof-Kriterien, die aber vor allem Radiolog*innen verstehen müssen. Sie können diese bei Bedarf in der S2K-Leitlinie zur MS nachlesen.



4. Schubtherapie

Wie wird ein MS-Schub festgestellt?

Zu Beginn der Erkrankung haben Menschen mit MS durchschnittlich alle zwei bis drei Jahre einen Schub (s. Glossar), im Verlauf nimmt die Schubrate immer weiter ab.¹³ Meistens läuft ein Schub so ab: Irgendwann bemerkt der oder die Betroffene, dass etwas nicht stimmt, z.B. dass sich ein Arm taub anfühlt oder das Sehen auf einem Auge schlechter ist. Innerhalb weniger Stunden nehmen die Beschwerden stetig zu, bleiben irgendwann für Tage oder Wochen auf einem Niveau stehen und bilden sich dann langsam ganz oder teilweise zurück. Manche Schübe machen nur leichte Beschwerden, z.B. ein kaum spürbares Kribbeln, andere sehr schwere, z.B. vollständige Lähmung bei der Beine.

Wie wird ein Schub behandelt?

Zur Schubtherapie stehen zwei Methoden zur Verfügung:

1. Kortison (als Infusion über die Vene, alternativ auch als Tablette oder Trinklösung)
2. In schweren Fällen: Blutwäsche („Plasmapherese“ oder „Immunadsorption“) (insbesondere, wenn Kortison im aktuellen Schub nicht hilft oder früher schon einmal nicht geholfen hat)

¹³ Tremlett H, Zhao Y, Joseph J, Devonshire V; UBCMS Clinic Neurologists. Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008 Dec;79(12):1368-74.

Wichtig: Was ist ein Schub?

Ein Schub ist definiert als das Auftreten neurologischer Beschwerden (z.B. Gefühlsstörungen, Lähmungen, Sehstörungen oder Probleme beim Wasserlassen), die mindestens 24 Stunden lang anhalten. Häufig bilden sich diese Beschwerden nach einigen Wochen ganz oder teilweise zurück. Infektionen oder eine Erhöhung der Körpertemperatur (z.B. Fieber) können bei Menschen mit MS zu einer vorübergehenden Verschlechterung neurologischer Beschwerden führen – dann kann es sich auch um einen „Pseudo-Schub“ handeln, insbesondere wenn die Beschwerden mit Abklingen der Infektionszeichen wieder zurückgehen. Zusätzlich müssen zwischen zwei Schüben mindestens 30 Tage liegen, sonst gelten die Beschwerden als Teil ein- und desselben Schubs. Es gibt aber auch Schübe, die in rascher Abfolge aufeinander folgen (sog. „Schub-Cluster“), hier lassen sich die einzelnen Schübe nicht immer voneinander trennen.

Welchen Nutzen hat eine Kortisonstoßtherapie?

Es gibt nur wenige methodisch gute Studien, in denen verschiedene Kortisonformen und -dosierungen verglichen und deren Wirkung auf Schübe untersucht wurden. Im Alltag hat sich der Wirkstoff Methylprednisolon in hochdosierter Form durchgesetzt; dies wird als „Kortisonstoßtherapie“ bezeichnet.

In den vorhandenen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Kortisonstoßtherapie, wenn sie innerhalb von fünf Wochen nach Beschwerdebeginn gegeben wird, bei 25 von 100 Patient*innen, d.h. einem Viertel, zu einer schnelleren Rückbildung des Schubs führt als wenn keine Kortisonstoßtherapie durchgeführt wird. Gerade zu Beginn der Erkrankung bilden sich Schübe aber häufig auch ohne Medikamente vollständig oder teilweise zurück, was als „spontane Remission“ (spontan = von selbst, Remission = (vorübergehendes) Nachlassen von Krankheitsbeschwerden) bezeichnet wird.

Es gibt bisher keine Belege dafür, dass eine Schubtherapie einen Einfluss auf das Auftreten weiterer Schübe oder den Langzeitverlauf einer MS hat.

Die Vorteile einer Kortisonstoßtherapie (schnellere Rückbildung) sollten gegen die Risiken (z.B. Nebenwirkungen) abgewogen werden. Wenn jemand z.B. nur ein leichtes Kribbeln in der Hand bemerkt, das ihn im Alltag nicht einschränkt, kann sie oder er sich gegen eine Kortisonstoßtherapie entscheiden.

Ob ein Schub mit Kortison behandelt werden **soll**, hängt von den folgenden Faktoren ab:

1. Schwere des Schubs
2. Verträglichkeit und Wirksamkeit früherer Kortisonstoßtherapien
3. Vorerkrankungen
4. Umstände, die gegen eine Kortisonstoßtherapie abgewogen werden müssen (z.B. Schwangerschaft). (A4)

Welche Risiken hat eine Schubtherapie?

Grundsätzlich wird eine Kortisonstoßtherapie gut vertragen. Es gibt allerdings, wie bei jedem Medikament, Nebenwirkungen. Zu den sehr häufigen Nebenwirkungen (d.h. Auftreten bei mehr als einem Fall pro 10 Behandelten) zählen Schlaflosigkeit, Magen-Darm-Beschwerden, Herzrasen, Stimmungsschwankungen, Hitzewallungen, Wassereinlagerungen, Muskel- und Gelenksbeschwerden sowie ein Flush (Gesichtsrötung).¹⁴

Zudem gibt es einige Umstände, bei denen eine Kortisonstoßtherapie **nicht** angewendet werden **darf**. Z.B., wenn jemand bei einer vorherigen Kortisongabe allergisch reagiert hat, wenn vor Kurzem ein Blutgerinnsel in den Beinen (Beinvenenthrombose) oder in der Lunge (Lungenembolie) aufgetreten ist oder wenn zum Zeitpunkt der Gabe eine schwere Infektion, z.B. eine Lungenentzündung vorliegt.

Es gibt Umstände, bei denen eine Kortisonstoßtherapie **möglichst nicht** angewendet werden soll. Im Falle eines schweren Schubes muss der Nutzen der Kortisonstoßtherapie dann gegen diese Umstände abgewogen oder bestimmte Maßnahmen ergriffen werden. Z.B. bei Vorerkrankungen (z.B. Diabetes, Magengeschwüre, psychiatrische Erkrankungen), leichten Infektionen (z.B. Herpes) oder einer Schwangerschaft (mehr dazu im Kapitel „MS und Schwangerschaft“).

Ob eine Schubtherapie sinnvoll ist, hängt maßgeblich von der bzw. dem Betroffenen ab. Entscheidend ist das Ausmaß der Beeinträchtigung im Alltag und die Vorerfahrungen. Wenn Sie oder Angehörige eine Schubtherapie erwägen, sollten Sie eine Neurologin oder einen Neurologen aufzusuchen.

¹⁴ Filippini G, Brusaferrì F, Sibley WA, Citterio A, Ciucci G, Midgard R, Candelise L. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(4):CD001331.

Wie wird eine Kortisonstoßtherapie durchgeführt?

Bevor eine Kortisonstoßtherapie begonnen wird, **sollen** folgende Untersuchungen durchgeführt werden:

- Neurologische Untersuchung
- Ausschluss eines Infekts
- Bestimmung des Blutzuckerspiegels und der Blutsalze („Elektrolyte“)
- bei Frauen im gebärfähigen Alter und unklarem Status: Schwangerschaftstest
- Wenn es Unsicherheiten gibt, ob wirklich ein Schub vorliegt: MRT. (A8)¹⁵

Außerdem **sollen** Patient*innen über mögliche Nebenwirkungen aufgeklärt werden. (A9)

Während der Kortisonstoßtherapie **sollten** Blutdruck, Blutzucker und Blutsalze regelmäßig kontrolliert werden. (A9)

Eine Schubtherapie **sollte** möglichst schnell nach Auftreten der ersten Beschwerden begonnen werden. (A5)

Ob sie ambulant (z.B. in einer Arztpraxis oder Tagesklinik) oder stationär (d.h. im Krankenhaus) durchgeführt wird, **sollte** sich danach richten, wie schwer der Schub ist, welche Vorerkrankungen vorliegen und wie frühere Kortisongaben vertragen wurden. Um Schlafstörungen zu reduzieren, **sollte** sie stets am Morgen gegeben werden. (A9)

Eine Kortisonstoßtherapie **sollte** mit dem Wirkstoff Methylprednisolon in einer Dosierung von 500 bis 1000mg pro Tag für drei bis fünf Tage erfolgen. (A5)

Zur Behandlung von MS-Schüben ist Methylprednisolon als Infusion über die Vene zugelassen – es ist aber auch als Tablette erhältlich. Es gibt verschiedene Studien, die die Wirkung von Methylprednisolon als Infusion mit der von Methylprednisolon als Tablette auf MS-Schübe verglichen haben. Die Wirksamkeit und die Verträglichkeit waren dabei vergleichbar. In Situationen, in denen jemand eine Infusion nicht erhalten kann, kann eine Kortisonstoßtherapie auch mittels Tabletten durchgeführt werden.

¹⁵ Zur Erinnerung: Am Ende jeder Empfehlung finden Sie einen Buchstaben und eine Zahl (z.B. A8), die auf die Empfehlung der Originalleitlinie verweist.

Empfehlung

Normalerweise wird eine Kortisonstoßtherapie mittels Infusion über die Vene gegeben. Eine Gabe als Tablette ist aber auch möglich. (A6, A7)

Es gibt kleinere Studien, die untersucht haben, ob bei einem Schub noch höhere Dosierungen oder ein Kortison-Ausschleichtschemata nach der Kortisonstoßtherapie (d.h. die anschließende Gabe von Kortison-Tabletten, bei denen die Dosis über Tage oder Wochen langsam verringert wird) wirksamer bzw. sinnvoll sind. Bisher gibt es weder dafür noch dagegen ausreichend Belege.

Was, wenn die Kortisonstoßtherapie nicht anschlägt?

Einige Zeit nach der Kortisonstoßtherapie stellt sich die Patientin oder der Patient wieder bei der Ärztin oder dem Arzt vor.

Eskalationstherapie mit Ultra-Hochdosis-Kortison

Empfehlung

Wenn nach der ersten Kortisonstoßtherapie keine ausreichende Besserung eingetreten ist und weiterhin so starke neurologische Beschwerden bestehen, dass sie die Patientin oder den Patienten im Alltag beeinträchtigen, soll eine Steigerung („Eskalation“) der Schubtherapie erfolgen. (A10)

Als Eskalationstherapie kann eine erneute Kortisonstoßtherapie mit 2000mg pro Tag über drei bis fünf Tage durchgeführt werden. Allerdings gibt es für dieses Vorgehen keine sicheren Wirksamkeitsbeweise aus Studien. (A11)

Blutwäsche

Je nachdem, wie schwer der Schub ist, kann anstelle oder anschließend an eine zweite Kortisonstoßtherapie eine sogenannte Blutwäsche erfolgen. Die dabei eingesetzten Verfahren heißen „Plasmapherese“ bzw. „Immunadsorption“. Bei beiden wird Blut über eine Hals- oder Armvene entnommen und mit Hilfe einer Maschine von Eiweißen ‚gewaschen‘, die bei der autoimmunen Entzündung der MS eine Rolle zu spielen scheinen. Der Hauptunterschied zwischen einer Plasmapherese und einer Immunadsorption ist, dass bei einer Plasmapherese verschiedene Eiweiße aus dem Blut entfernt und diese durch Spendereiweiß ersetzt werden müssen. Bei der Immunadsorption wird gezielt Immunglobulin G, eine bestimmte Gruppe von Eiweißen, herausgefiltert, sodass kein Eiweißersatz notwendig ist. Eine Blutwäsche wird im Krankenhaus und in der Regel über mindestens fünf Behandlungen durchgeführt, wobei die einzelnen Behandlungen nicht immer an direkt aufeinander folgenden Tagen stattfinden können.

Die Studien, die zur Blutwäsche bei MS existieren, sind oft nur klein, betrachten die Fälle in der Rückschau und sind daher nur wenig aussagekräftig. Schätzungen auf Basis dieser Studien besagen, dass bis zu 70 Prozent der Menschen mit MS-Schub, deren Beschwerden durch eine Kortisonstoßtherapie nicht zurückgehen, nach einer Blutwäsche doch noch eine Besserung erleben.

Es gibt Hinweise dafür, dass eine Blutwäsche als Eskalationstherapie besser funktioniert als eine zweite Kortisonstoßtherapie. Rein theoretisch erscheint es sinnvoll, eine Blutwäsche möglichst früh nach Beginn eines Schubs durchzuführen. Allerdings gibt es für beide Aussagen keine ausreichenden Beweise in Studien. Auch, ob eines der beiden Verfahren (Plasmapherese oder Immunadsorption) effektiver ist als das andere, ist bisher nicht abschließend geklärt.

Empfehlung

Eine Blutwäsche **sollte** durchgeführt werden, wenn

- nach Kortisonstoßtherapie keine ausreichende Besserung eingetreten ist und weiterhin so starke neurologische Beschwerden bestehen, dass sie die Patientin oder den Patienten im Alltag beeinträchtigen oder
- wenn ein besonders schwerer Schub vorliegt, der sich während der Kortisonstoßtherapie weiter verschlechtert.

Dabei **soll** die jeweilige Situation der Patientin oder des Patienten, aber auch die Verfügbarkeit des Verfahrens bedacht werden. Eine Blutwäsche kann bei schweren Schüben auch früher als oben beschrieben erfolgen, z.B. wenn ein Hochdosis-Kortisonstoß in der Vorgeschichte nicht gut vertragen wurde oder eine Patientin oder ein Patient bei einer vorherigen Blutwäsche schon einmal eine gute Besserung erlebt hat.

Die Blutwäsche **sollte** in den ersten sechs bis acht Wochen nach Schubbeginn erfolgen und soll in spezialisierten MS-Zentren durchgeführt werden. Patient*innen müssen vorher schriftlich aufgeklärt werden. (A12, A13)

Eine Blutwäsche kann mit Nebenwirkungen, z.B. Blutdruckschwankungen oder allergischen Reaktionen auf Stoffe oder Medikamente, die während der Behandlung eingesetzt werden, verbunden sein. Sollte eine Blutwäsche bei Ihnen oder Ihren Angehörigen notwendig sein, werden diese im vorangehenden Aufklärungsgespräch erläutert.



Wann wird eine Immuntherapie angeboten?

Sofort behandeln oder Abwarten - eine Grundsatzfrage

Grundsätzlich wird empfohlen, bei allen Menschen mit MS eine Immuntherapie zu beginnen. Zu der Frage, wann der beste Zeitpunkt dafür ist, gibt es unterschiedliche Meinungen: Es gibt Ärzt*innen, die sich sehr für eine sofortige Immuntherapie in jedem Fall aussprechen, andere sind eher zurückhaltend. Das liegt daran, dass es Studien gibt, die Hinweise dafür liefern, dass es Patient*innen langfristig besser geht, wenn sie direkt nach der Diagnose eine Immuntherapie erhalten. Andere Studien wiederum zeigen, dass es Menschen gibt, deren MS auch ohne Medikamente einen milden Verlauf hat. Die Argumentation ist hier, dass sich die Aktivität der Erkrankung nach ein bis zwei Jahren Beobachtung des Erkrankungsverlaufs und neuer MS-Läsionen im MRT besser abschätzen lässt.

Grundsätzlich ist, auch im Vergleich zu anderen Therapien in der Medizin, der Nutzen der Immuntherapie bei MS sehr gut belegt. Allerdings profitieren im besonderen Maße junge Menschen mit einer entzündlich-aktiven MS, während z.B. bei älteren Menschen über 55 Jahren und ohne entzündliche Aktivität (Schübe/MRT-Aktivität) der Nutzen weniger gut untersucht ist. Einige der Medikamente können – zum Teil auch schwere – Nebenwirkungen verursachen. Bei der Entscheidung für oder gegen eine Immuntherapie sollte daher ein ausführliches Aufklärungsgespräch mit Diskussion von Nutzen und Risiken des Medikaments sowie der persönlichen Situation (Aktivität der Erkrankung, Alter, Begleiterkrankungen, Kinderplanung) und den persönlichen Neigungen (z.B. hohes Sicherheitsbedürfnis, Angst vor Nebenwirkungen, ...) der Patientin oder des Patienten erfolgen. Nur so können Sie oder Ihre Angehörigen eine informierte Entscheidung treffen!

5. Immuntherapien

Nach aktuellem Kenntnisstand wird MS durch ein fehlgesteuertes Immunsystem verursacht. Mittlerweile gibt es gut zwanzig verschiedene Tabletten, Spritzen oder Infusionen für MS – sie alle beeinflussen auf die eine oder andere Art das Immunsystem und werden daher „Immuntherapien“ genannt. Sie wirken dabei entweder verändernd („immunmodulierend) oder dämpfend („immunsuppressiv“) auf das Immunsystem. Immuntherapien können die MS nicht heilen, aber ihren Verlauf verbessern, es wird daher auch manchmal der Begriff „verlaufsmodifizierende“ bzw. „verlaufsverändernde Therapien“ verwendet.

Es gibt einige grundsätzliche Überlegungen, die sich von den Erkenntnissen aus großen Therapiestudien ableiten lassen:

1. Die Effekte der Immuntherapien auf die entzündlichen Vorgänge sind größer, je früher sie eingesetzt werden. Ihre Wirkung auf die Schubrate, durch Schübe verursachte Behinderung und neue MS-Läsionen im MRT ist bei schubförmiger MS am größten – und bei primär und nicht aktiver sekundär progredienter MS gering.
2. Die Wirksamkeit von Immuntherapien nimmt mit zunehmendem Alter ab, das Risiko für Nebenwirkungen (insbesondere Infektionen und Krebserkrankungen) nimmt hingegen zu.
3. Die Zulassungsstudien der Immuntherapien sind in der Regel auf zwei oder drei Jahre begrenzt – Aussagen zur Wirksamkeit über diesen Zeitraum hinaus basieren auf Studien, deren Ergebnisse deutlich weniger sicher sind. Diese Studien liefern allerdings Hinweise dafür, dass Immuntherapien auch nach mehr als zwei oder drei Jahren effektiv sind.

Hinzu kommt, dass sich die Diagnosekriterien der MS in den letzten Jahren mehrfach geändert haben – ältere wissenschaftliche Studien sind daher nur begrenzt mit neueren vergleichbar. Insgesamt ist der Langzeitverlauf einer MS im Vergleich zu früher immer besser.

Empfehlung

Bei Menschen mit Klinisch isoliertem Syndrom (KIS) (s. Seite 28) oder MS **soll** eine Immuntherapie begonnen werden.

Ein Abwarten ohne Immuntherapie **kann** unter engmaschiger Überwachung des Verlaufs nach Diskussion mit der Betroffenen oder dem Betroffenen erwogen werden, wenn eher von einem milden Verlauf ausgegangen werden kann. Hierbei **sollten** die Schwere des ersten Schubes, dessen Rückbildung, die Anzahl der Schübe im Verlauf, Anzahl der Läsionen im ersten MRT sowie neue Läsionen im Verlauf und die Ergebnisse aus der Nervenwasseruntersuchung in die Entscheidung einbezogen werden. (A16)

Für einen ungünstigen Verlauf und damit für eine frühe Immuntherapiebeginn sprechen dabei:

- Junges Lebensalter
- Schub mit mehreren Beschwerden gleichzeitig (z.B. Lähmung und Gefühlsstörung)
- Schlechte Rückbildung des ersten Schubs
- Viele Läsionen im ersten MRT
- Läsionen im Hirnstamm, Kleinhirn oder Rückenmark im ersten MRT
- Bestimmte Befunde im Nervenwasser („quantitative intrathekale Immunglobulinsynthese“)

Welches Ziel verfolgt die Immuntherapie der MS?

Die Entscheidung für oder gegen eine Immuntherapie kann nicht ‚über einen Kamm‘ geschoren werden, sie muss für jede Patientin und jeden Patienten einzeln getroffen werden. Im gemeinsamen Gespräch besprechen Ärztin oder Arzt und Patient*in Nutzen und die Risiken der Immuntherapie.

Empfehlung

Ziele einer Immuntherapie **sollen** folgende sein:

- Verhinderung oder Abnahme der Häufigkeit von Schüben
- Verhinderung oder Verlangsamung einer schleichenden Verschlechterung (Progression)
- Erhalt der Lebensqualität.

Ein weiteres Ziel **sollte** die Abnahme der Häufigkeit neuer MS-Läsionen im MRT sein.

Vor Behandlungsbeginn **sollen** mit der Patientin oder dem Patienten realistische Ziele vereinbart werden. Bei diesem Gespräch **sollen** neben der erwarteten Wirksamkeit auch die Verträglichkeit, Sicherheit und schwerwiegende Nebenwirkungen besprochen werden. Die Vor- und Nachteile **sollen** ausführlich diskutiert werden. (A14, A15)

Übersicht über aktuell zugelassenen Immuntherapien

Mittlerweile sind gut 20 Immuntherapien für die schubförmige MS, davon einige auch für die sekundär oder primär progrediente MS, zugelassen. Auf eine detaillierte Schilderung der Studiener-

gebnisse wird in dieser Leitlinie für Patientinnen und Patienten aus Gründen der Verständlichkeit verzichtet. Unten finden Sie deshalb nur eine kurze Vorstellung der einzelnen Präparate.¹⁶

Wichtig: Informationsmaterialien zu den verschiedenen Immuntherapien

Es gibt eine Vielzahl von Informationsmöglichkeiten zu den Immuntherapien. Frei zugängliche, leicht verständliche, neutrale und wissenschaftlich fundierte Informationen über Wirksamkeit, Nebenwirkungen und notwendige Untersuchungen vor Erstgabe finden Sie zum Beispiel hier:

- Über die Internetseite der Deutschen MS Gesellschaft (DMSG) oder des Krankheitsbezogenen Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) können Sie Patienten-Handbücher zu den meisten Immuntherapien online als PDF anschauen.
<https://www.dmsg.de/multiple-sklerose/ms-behandeln/patientenhandbuecher>
oder
www.kompetenznetz-multiplesklerose.de
- Das KKNMS hat das „Qualitätshandbuch MS“ mit detaillierten Anwendungshinweisen zu allen Immuntherapien für Ärztinnen und Ärzte entwickelt. Auch dieses ist frei verfügbar.
www.kompetenznetz-multiplesklerose.de

In der Originalleitlinie können Sie die Studienergebnisse ebenfalls nachlesen.

Wie kann man die Immuntherapien einteilen?

Die knapp 20 für die schubförmige MS eingesetzten Immuntherapien werden in der neuen MS-Leitlinie in drei Wirksamkeitskategorien eingeteilt. Diese Einteilung erfolgt anhand ihrer relativen Risikoreduktion (s. Glossar, hier finden Sie auch wichtige Hinweise zur so genannten „absoluten Risikoreduktion“ und warum diese bei der Beurteilung der Wirksamkeit von Immuntherapien wichtig ist) der entzündlichen Aktivität, d.h. wie gut sie in den Zulassungsstudien das Auftreten von Schüben verhindern konnten. Eine höhere Wirksamkeit kann, muss aber nicht mit bedrohlicheren Risiken und Nebenwirkungen einhergehen.

¹⁶ Eine genauere Übersicht finden Sie z.B. unter „Immuntherapien der schubförmigen Multiple Sklerose 2021“ der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (www.uke.de/kliniken-institute/kliniken/neurologie/sprechstunden-tageskliniken/ms-schulungsprogramme.html).

Wichtig: Wirksamkeitskategorien dienen nur der Orientierung in der Praxis

Es gibt nur wenige Studien, die verschiedene Immuntherapien direkt miteinander verglichen haben. Außerdem sind die Studien über einen Zeitraum von mehr als 30 Jahren – also unter sehr unterschiedlichen Bedingungen – durchgeführt worden und allein deshalb schwer miteinander vergleichbar.

Die Wirksamkeitskategorien sind daher nicht wissenschaftlich bewiesen, sondern eine praktische Einteilung für den Alltag.

Empfehlung

Die Immuntherapien der schubförmigen MS **sollen** anhand ihrer relativen, nicht der absoluten, Risikoreduktion (s. Glossar) bezüglich der Schubrate, d.h. wie gut sie Schübe verhindern können, in drei Kategorien eingeteilt werden (s. Abb. 3):

- **Kategorie 1 (mäßig wirksam):** In der Medikamenten-Gruppe war die Schubrate um 30 bis 50 Prozent geringer als in der Kontrollgruppe, die ein Scheinmedikament erhielt. Zur Kategorie 1 zählen Beta-Interferone, Dimethylfumarat, Glatirameracetat und Teriflunomid.
- **Kategorie 2 (stark wirksam):** In der Medikamenten-Gruppe war die Schubrate um 50 bis 60 Prozent geringer als in der Kontrollgruppe, die ein Scheinmedikament erhielt. Zur Kategorie 2 zählen Cladribin und S1P-Rezeptor-Modulatoren.
- **Kategorie 3 (höchst wirksam):** In der Medikamenten-Gruppe war die Schubrate um über 60 Prozent geringer als in der Kontrollgruppe, die ein Scheinmedikament erhielt oder über 40 Prozent geringer, wenn die Kontrollgruppe, eine bereits zugelassene Immuntherapie erhielt. Zur Kategorie 3 zählen Alemtuzumab, CD20-Antikörper, Natalizumab.

Zusätzlich gibt es Medikamente, die offiziell – meist vor vielen Jahren – für die Behandlung einer MS zugelassen wurden, aber aufgrund ihrer Nebenwirkungen oder aus heutiger Sicht unzureichender wissenschaftlicher Studien, nur als Reservemedikament (d.h. in Ausnahmefällen) verwendet werden **sollen** (in Abb. 3 rosa hinterlegt). (A17, A18, A19)

Im Folgenden finden Sie eine kurze Vorstellung der Präparate, die die Dauer der Zulassung, den Wirkmechanismus und exemplarische oder wichtige Nebenwirkungen beinhaltet. Die Medikamente werden in drei Wirksamkeitskategorien eingeteilt, die genauen Effekte auf Schübe, MS-Läsionen im MRT und Progression werden an dieser Stelle aber nicht im Einzelnen aufgeführt.

Wichtig: Einteilung der Medikamente - eine Ansichtssache

Die oben beschriebene Einteilung wird von Neurolog*innen lebhaft diskutiert. Einige bevorzugen eine Einteilung nach Medikamenten für gering/mäßig aktive und hoch aktive MS. Eine Sorge dieser Kolleg*innen ist, dass Behandler*innen mit der aktuellen Einteilung immer mit Kategorie 1 starten, auch wenn eine MS hochaktiv ist und eher ein Beginn mit Kategorie 3 sinnvoll wäre.

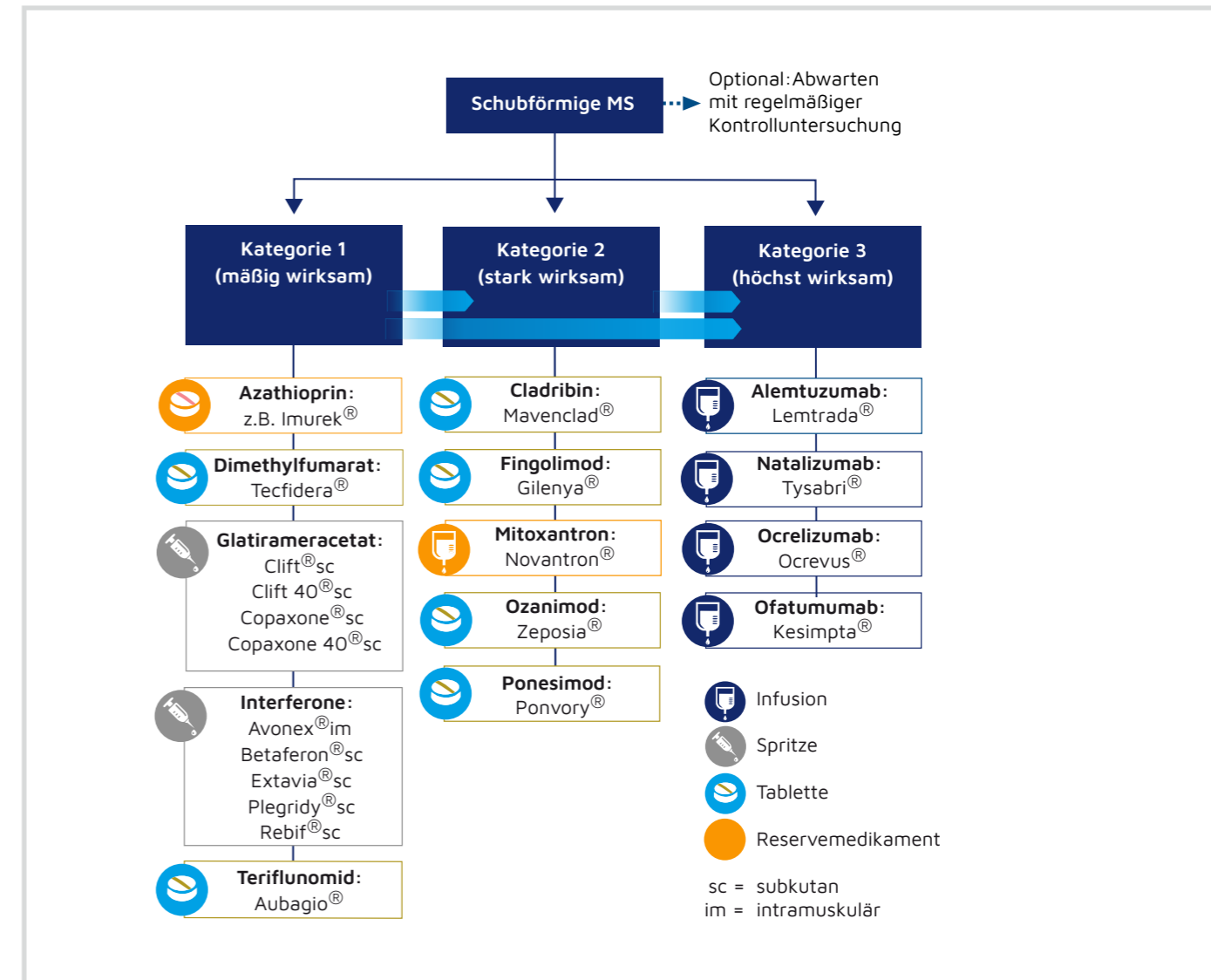


Abb. 3: Diese Abbildung zeigt die verfügbaren Immuntherapien bei schubförmiger Multipler Sklerose. Sie werden in drei Wirksamkeitskategorien eingeteilt, je nachdem, wie gut sie in den Zulassungsstudien das Auftreten von Schüben verhindern konnten. (Hinweis: Da laufend neue Immuntherapien zugelassen werden, entspricht diese Abbildung bei Veröffentlichung eventuell nicht mehr dem aktuellen Zulassungsstand.)
Abbildung mit freundlicher Genehmigung des Verlags für Didaktik in der Medizin GmbH i. L.

Immuntherapien der Wirksamkeitskategorie 1¹⁷

Reservemedikament: Azathioprin (Handelsname z.B. Imurek®) ist seit 2001 für MS zugelassen und wird als Tablette eingenommen. Es stammt ursprünglich aus der Rheumatologie, wo es bei verschiedenen autoimmunen Erkrankungen bis heute eingesetzt wird, weil es breit immunsupprimierend ist (d.h. das Immunsystem recht ungezielt unterdrückt). Zu den Nebenwirkungen zählen Infektionen, Leukopenie (Abnahme bzw. Mangel weißer Blutzellen, s. Glossar), Übelkeit und Erbrechen. Da Unsicherheit besteht, ob Azathioprin bei langjähriger Einnahme das Krebsrisiko erhöht und es genug Alternativen gibt, wird es bei MS nur noch als Reservemedikament eingesetzt.

Dimethylfumarat (Handelsname Tecfidera®) ist seit 2014 für MS zugelassen und wird als Tablette eingenommen. Ein sehr ähnliches Medikament wird seit den 1990er Jahren in der Dermatologie zur Therapie der Schuppenflechte eingesetzt. Dimethylfumarat hemmt das Immunsystem durch Stoffwechselumstellung und Verminderung einer Untergruppe der weißen Blutzellen, den Lymphozyten (s. Glossar). Zu den Nebenwirkungen zählen ein Flush (vorübergehendes Hitzegefühl mit Gesichtsrötung) und Magen-Darm-Beschwerden. Dimethylfumarat hat allerdings auch eine sehr seltene, aber zum Teil lebensgefährliche Nebenwirkung: die Progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML) (s. Glossar). Eine PML wird durch die Reaktivierung eines Virus, dem JC-Virus (inzwischen auch „Humanes Polyomavirus Typ 2“), verursacht, das 50 Prozent der Bevölkerung in sich tragen, ohne davon je krank zu werden. Bei Patient*innen mit einem geschwächten Immunsystem oder bestimmten Medikamenten kann das JCV-Virus eine PML (s. Glossar) auslösen. Bis November 2020 ist diese weltweit bei elf Menschen aufgetreten,¹⁸ die mit Dimethylfumarat behandelt wurden (Risiko, eine PML zu entwickeln: ca. 1 von 45 000 behandelten Patient*innen).¹⁹ Dies war bei Patient*innen der Fall, bei denen die Lymphozytenzahl zu niedrig waren, weshalb diese regelmäßig kontrolliert und die Therapie bei einem zu starken Abfall beendet werden muss.

Glatirameracetat (Handelsname z.B. Copaxone®) ist seit 2001 für MS zugelassen und wird drei- bis siebenmal wöchentlich als Spritze ins Unterhautfettgewebe („subkutan“, kurz s.c.) gegeben. Es ist ein künstlich hergestelltes Eiweiß, das einem Baustein der Isolierschicht im zentralen Nervensystem, dem Myelin, sehr ähnelt. Seine Wirkung beruht vermutlich auf einer Art Desensibilisierung, wie man sie auch bei Allergien einsetzt. Durch die Konfrontation mit einer Myelin-ähnlichen Substanz soll das Immunsystem wieder lernen, dieses zu tolerieren und nicht zu attackieren. Zu den Nebenwirkungen zählen Einstichreaktionen und das „Postinjektionssyndrom“ (kurze Kreislaufreakti-

¹⁷ Hier werden die Zulassungen für Erwachsene mit MS aufgeführt; welche Medikamente für Kinder und Schwangere zugelassen sind, finden Sie in den entsprechenden Kapiteln.

¹⁸ www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-tecfidera-dimethyl-fumarate-updated_en.pdf

¹⁹ Wiendl H, Gold R, Berger T, Derfuss T, Linker R, Mäurer M, Stangel M, Aktas O, Baum K, Berghoff M, Bittner S, Chan A, Czaplinski A, Deisenhammer F, Di Pauli F, Du Pasquier R, Enzinger C, Fertl E, Gass A, Gehring K, Gobbi C, Goebels N, Guger M, Haghikia A, Hartung HP, Heidenreich F, Hoffmann O, Hunter ZR, Kallmann B, Kleinschnitz C, Klotz L, Leussink V, Leutmezer F, Limmroth V, Lünemann JD, Lutterotti A, Meuth SG, Meyding-Lamadé U, Platten M, Rieckmann P, Schmidt S, Tumani H, Weber MS, Weber F, Zettl UK, Ziemssen T, Zipp F; die Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG). Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG): Positionspapier zur verlaufsmodifizierenden Therapie der Multiplen Sklerose 2021. *Nervenarzt*. 2021 Aug;92(8):773-801.

on mit Gesichtsröte, Herzklopfen, Engegefühl der Brust, Luftnot oder Angst, die sich stets folgenlos zurückbildet).

Interferone (Handelsname z.B. Avonex®, Betaferon® oder Rebif®) sind seit den 1990er Jahren für MS zugelassen und werden zwischen einmal alle zwei Tage und einmal alle zwei Wochen als Spritze ins Unterhautfettgewebe oder in den Muskel („intramuskulär“, kurz i.m.) gegeben. Interferone sind körpereigene Immunbotenstoffe, die z.B. bei der Abwehr von Viruserkrankungen eine Rolle spielen. Zu den Nebenwirkungen gehören Einstichreaktionen und grippeähnliche Beschwerden.

Teriflunomid (Handelsname Aubagio®) ist seit 2013 für MS zugelassen und wird als Tablette eingenommen. Ein sehr ähnliches Medikament (Leflunomid) wird seit mehr als 20 Jahren in der Rheumatologie eingesetzt. Es hemmt die Teilung aktiver Immunzellen, deren Anzahl im Blut dann sinkt. Zu den Nebenwirkungen zählen ein, meist vorübergehender, teilweise Haarausfall, Leberwerterhöhung und Magen-Darm-Beschwerden. Eine Besonderheit des Medikaments ist es, dass es sehr lange (bis zu zwei Jahre nach Therapieende) im Blut nachweisbar ist. Falls notwendig (z.B. bei Kinderwunsch oder bei einem Therapiewechsel) kann es durch die Gabe von Cholestyramin oder Aktivkohle in wenigen Tagen rasch aus dem Körper entfernt werden.

Immuntherapien der Wirksamkeitskategorie 2

Cladribin (Handelsname Mavenclad®) ist seit 2017 für MS zugelassen. Es wird in zwei Zyklen verabreicht, d.h. es wird in zwei aufeinanderfolgenden Jahren im Abstand von vier Wochen an jeweils fünf Tagen gegeben und danach in der Regel nie wieder. Ursprünglich stammt es aus der Krebstherapie. Im Blut bewirkt es einen Abfall einer bestimmten Untergruppe der weißen Blutzellen, der Lymphozyten (s. Glossar). Zu den Nebenwirkungen zählen Kopfschmerzen, Haarausfall, Herpesinfektionen und eine langanhaltende Erniedrigung der Lymphozyten.

Als nächstes stellen wir die Gruppe der **Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren** (kurz: S1P-Rezeptor-Modulatoren) vor, zu denen die, für die schubförmige MS zugelassenen Medikamente **Fingolimod** (Handelsname Gilenya®, zugelassen 2011), **Ozanimod** (Handelsname Zeposia®, zugelassen 2020), **Ponesimod** (Handelsname Ponvori®, zugelassen 2021) sowie das für die aktive sekundär progrediente MS zugelassene Siponomid (Handelsname Mayzent®, zugelassen 2020) gehören. Sie alle werden in Tablettenform eingenommen und wirken an einer bestimmten Bindungsstelle, dem Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor, der unter anderem auf einer bestimmten Untergruppe der weißen Blutkörperchen, den Lymphozyten (s. Glossar), sitzt („Modulation“ bedeutet, dass die Aktivität dieses Rezeptor durch das Binden des Medikaments verändert wird). Im Immunsystem führt das dazu, dass diese nicht aus den Lymphknoten ins Blut austreten und ihre Anzahl im Blut daher sinkt. Da Fingolimod am längsten auf dem Markt ist, sind seine Nebenwirkungen am besten bekannt: Dazu zählen eine Herzschlagverlangsamung sowie ein zu starker Abfall der Lymphozyten. Sehr selten sind auch nach Behandlung mit Fingolimod PML-Fälle (s. Glossar) aufgetreten (Risiko,

eine PML zu entwickeln: ca. 1 von 10 000 behandelten Patient*innen);²⁰ ebenfalls sehr selten können Pilzinfektionen des zentralen Nervensystems (Kryptokokkose) auftreten. Es gibt noch eine weitere Besonderheit bei Fingolimod: Wenn die Therapie beendet wird, besteht die Gefahr eines sogenannten Rebounds (plötzliches und heftiges Wiederaufflammen von Krankheitsaktivität). Die Nebenwirkungen der anderen S1P-Rezeptor-Modulatoren sind denen von Fingolimod ähnlich, außer, dass das Risiko für eine Herzschlagverlangsamung vermutlich geringer ist. Die seltenen schweren Infektionen, die sich bei Fingolimod finden, sind bislang nicht beschrieben worden, was jedoch an der erst kürzlich erfolgten Zulassung liegen kann. Für Siponimid gibt es noch eine Besonderheit: Da es Menschen gibt, die Siponimid unterschiedlich im Stoffwechsel verarbeiten, muss vor der Gabe ein Gentest gemacht werden, um die Stoffwechselrate zu bestimmen. Bei langsamer Verstoffwechslung darf Siponimid nicht angewendet werden, weil es sich sonst im Körper anreichern kann.

Reservemedikament: Mitoxantron (Handelsname z.B. Ralenova®) ist ein lange bekanntes Chemotherapeutikum, das alle drei Monate als Infusion verabreicht wird. Es wurde 2003 zur Therapie der schubförmigen MS zugelassen. 2016 wurde die Zulassung jedoch eingeschränkt: mittlerweile ist es nun noch für die hochaktive schubförmige MS mit sich rasch entwickelnder Behinderung zugelassen, für die keine alternativen Therapieoptionen bestehen. Weil es Blutkrebserkrankungen und Herzschädigungen hervorrufen kann und angesichts der dürftigen Studienlage spielt Mitoxantron bei MS kaum noch eine Rolle. Wie Azathioprin gilt Mitoxantron nur noch als Reservemedikament.

Immuntherapien der Wirksamkeitskategorie 3

Alemtuzumab (Handelsname Lemtrada®) ist seit 2013 für MS zugelassen und wird in zwei Zyklen über einen Zeitraum von zwei Jahren verabreicht: Im ersten Jahr erhalten Patient*innen über fünf Tage Alemtuzumab als Infusion über eine Vene (intravenös), im zweiten Jahr über drei Tage. Alemtuzumab ist ein sogenannter monoklonaler Antikörper, der gentechnisch hergestellt wird. Antikörper sind wichtige Abwehrstoffe des Körpers, die gezielt z.B. auch Krankheitserreger neutralisieren können. Dabei docken diese Antikörper nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip an einer bestimmten Zielstruktur auf Viren oder Bakterien an. Es lassen sich aber auch Antikörper herstellen, die an bestimmte Zielstrukturen des eigenen Körpers andocken. Alemtuzumab führt über das Andocken an einem Rezeptor auf Lymphozyten (Untergruppe der weißen Blutkörperchen, s. Glossar) zu einer erheblichen Verminderung derselben im Blut. Zu den Nebenwirkungen zählen Infusionsreaktionen mit Kopfschmerzen, Hautausschlag, Nesselsucht, Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit und Hitzegefühl mit Hautröte (Flush) und ein erhöhtes Infektionsrisiko (eher selten auch für schwere Infektionen). Besonders relevant aber ist, ein Teil der Patient*innen im Verlauf an weiteren, sogenannten sekundären Autoimmunerkrankungen erkrankt. Dazu zählen autoimmune Erkrankungen der Schilddrüse, der Blutplättchen und der Niere, die auch lebensbedrohlich sein können. Im Jahr 2019 wurde die

²⁰ Wiendl H, Gold R, Berger T, Derfuss T, Linker R, Mäurer M, Stangel M, Aktas O, Baum K, Berghoff M, Bittner S, Chan A, Czaplinski A, Deisenhammer F, Di Pauli F, Du Pasquier R, Enzinger C, Fertl E, Gass A, Gehring K, Gobbi C, Goebels N, Guger M, Haghikia A, Hartung HP, Heidenreich F, Hoffmann O, Hunter ZR, Kallmann B, Kleinschnitz C, Klotz L, Leussink V, Leutmezer F, Limmroth V, Lünemann JD, Lutterotti A, Meuth SG, Meyding-Lamadé U, Platten M, Rieckmann P, Schmidt S, Tumani H, Weber MS, Weber F, Zettl UK, Ziemssen T, Zipp F; die Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG). Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG): Positionspapier zur verlaufsmodifizierenden Therapie der Multiplen Sklerose 2021. Nervenarzt. 2021 Aug;92(8):773-801.

Zulassung von Alemtuzumab eingeschränkt, weil neue mögliche Risiken beschrieben wurden. Berichtet wurden hier Einzelfälle von Blutungen im Kopf und Einrisse von Halsgefäßen sowie Herzinfarkte. Darüber hinaus traten schwere Leberentzündungen auf. Deshalb darf es mittlerweile nur noch Patient*innen verschrieben werden, die trotz Einnahme einer Immuntherapie einen hochaktiven Verlauf haben oder Patient*innen mit rasch fortschreitender schwerer schubförmiger MS.²¹ Wegen der sehr lange anhaltenden Veränderungen im Immunsystem müssen bis vier Jahre nach dem letzten Infusionszyklus monatliche Blutuntersuchungen erfolgen.

Natalizumab (Handelsname Tysabri®) wurde 2006 zugelassen und wird alle vier Wochen als Infusionstherapie über die Vene gegeben. Natalizumab ist wie Alemtuzumab ein monoklonaler Antikörper und blockiert eine wichtige Bindungsstelle an der Oberfläche der Blutgefäße im Gehirn (der Blut-Hirn-Schranke (s. Glossar)), sodass ein Teil der Lymphozyten (die oben beschriebenen Immunzellen, s. Glossar) nicht mehr ins Gehirn einwandern können. Damit kann die Entzündungsreaktion im Gehirn bei MS deutlich reduziert werden, was das Ziel der Behandlung mit Natalizumab ist. Die Natalizumab-Infusion selbst ist gut verträglich, selten kommt es zu Kopfschmerzen. Dadurch, dass die Lymphozyten kaum noch mehr ins Gehirn eindringen können, verliert der Körper aber auch die Schutzfunktion z.B. gegenüber bestimmten Viren im Gehirn, sodass bei Natalizumab-Therapie ein deutlich erhöhtes Risiko für eine PML (s.o.) besteht. Mittlerweile sind 853 Fälle weltweit bekannt (Stand: 02/2021). Das entspricht einem Risiko von etwa vier pro 1000 Patient*innen. Da das Risiko davon abhängt, ob man das Virus trägt, wie lange Natalizumab verabreicht wird und ob vorher andere immununterdrückende Therapien eingesetzt wurden, haben Ärzte ein Konzept entwickelt, mit dem sich das Risiko besser einschätzen lässt. Dieses Konzept kann bei der prinzipiellen Entscheidung für oder gegen die Natalizumab-Therapie, vor allem zu deren zeitlicher Begrenzung und gegebenenfalls dem Abbruch, helfen. Bei der Beendigung einer Natalizumab-Therapie besteht, wie bei Fingolimod, die Gefahr eines sogenannten Rebounds: hierbei kann es zu einem plötzlichen und heftigen Wiederaufflammen von MS-Krankheitsaktivität kommen, die über die Aktivität vor Therapiebeginn hinausgeht.

Zuletzt stellen wir die Gruppe der **CD20-Antikörper** vor, zu denen Ocrelizumab (Handelsname Ocrevus®, zugelassen 2018) sowie Ofatumumab (Handelsname Kesimpta®, zugelassen 2021) und Rituximab (Handelsname z.B. MabThera®, nicht zugelassen bei MS) zählen. Ocrelizumab ist für die schubförmige und, als einziges Medikament, auch für die primär progrediente MS unter bestimmten Bedingungen zugelassen, Ofatumumab ist für die schubförmige MS zugelassen. Beide Medikamente sind wie Natalizumab und Alemtuzumab monoklonale Antikörper (s. Glossar), die sich gegen eine Oberflächenstruktur („CD20“) auf einer Untergruppe der Lymphozyten (s. Glossar) richtet. Diese werden dann aus dem Blut entfernt. CD20-Antikörper werden seit langem in der Rheumatologie eingesetzt und wurden schon vor Jahren erfolgreich in kleineren Studien bei MS eingesetzt. Ocrelizumab wird als Infusionstherapie alle sechs Monate gegeben, Ofatumumab wird als Spritze ins Unterhautfettgewebe monatlich gegeben. Da Ocrelizumab am längsten auf dem Markt ist, sind seine Nebenwirkungen am besten bekannt: Dazu zählen Infusionsreaktionen und eine erhöhte Infektan-

²¹ Diese ist folgendermaßen definiert: Zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsfortschreiten in einem Jahr, und mit einer oder mehr Kontrastmittel-anreichernden Läsionen in der MRT des Gehirns oder mit einer bedeutsamen Erhöhung der Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.

fälligkeit. Ob langfristig ein Krebsrisiko besteht oder das PML-Risiko (s. Glossar) erhöht ist, lässt sich noch nicht endgültig abschätzen. Die Nebenwirkungen von Ofatumumab sind vermutlich vergleichbar.

Zulassungsstudien und ihre Schwächen

Die Wirksamkeit von Immuntherapien wird in Zulassungsstudien, die „randomisiert“ und „kontrolliert“ sein müssen, untersucht. In diesen Studien werden die Teilnehmenden zufällig auf zwei Gruppen aufgeteilt (= randomisiert): Eine Gruppe, die Verum- oder Medikamenten-Gruppe (s. Glossar), erhält das echte Medikament, die andere, die Kontroll-Gruppe (= kontrolliert), erhält ein Scheinmedikament („Placebo) oder eine andere, bereits zugelassene Immuntherapie. Die Teilnehmenden wissen dabei nicht, in welcher von beiden Gruppen sie sind. Durch diese Verblindung kann der „nackte“ Effekt des Studienmedikaments am besten beurteilt werden – denn schon die Erwartung einer Wirkung oder Nebenwirkung kann diese hervorrufen (Placebo- bzw. Nocebo-Effekt).

Die Wirkung der MS-Medikamente wird in Studien meist anhand von drei Werten bemessen:

- Anzahl der aufgetretenen Schübe
- Auftreten einer langsamen/anhaltenden Verschlechterung (Progression) und
- Auftreten neuer und/oder aktiver MS-Läsionen im MRT.

Zusätzlich werden in den Zulassungsstudien Nebenwirkungen erfasst. Am Ende der Studie werden der Nutzen und die Risiken in der Medikamenten- und der Kontroll-Gruppe miteinander verglichen und der Effekt des Studienmedikaments berechnet. MS dauert ein Leben lang, die Zulassungsstudien in der Regel aber nur zwei bis drei Jahre. Das bedeutet, dass ihre Aussagekraft für den Langzeitverlauf einer MS begrenzt ist – es gibt aber Hinweise aus Nachbeobachtungsstudien, dass Immuntherapien länger als zwei bis drei Jahre wirksam sind. Diese Annahme wird zunehmend durch Daten aus Beobachtungs- bzw. Registerstudien (s. Glossar) gestützt, Langzeitdaten aus randomisierten und kontrollierten Studien, also den oben erwähnten, besonders aussagekräftigen Studien, fehlen hierfür jedoch.

Faktoren, die die Wirksamkeit von Immuntherapien beeinflussen

Die Wirksamkeit einzelner Immuntherapien ist von Mensch zu Mensch unterschiedlich. Leider ist es zum aktuellen Zeitpunkt nicht möglich, vor Beginn einer Therapie sicher vorherzusagen, ob ein Mensch einen Nutzen von einem Medikament haben wird oder nicht. Es gibt aber einige grundsätzliche Erkenntnisse:

1. Die Wirksamkeit von Immuntherapien ist bei schubförmiger MS am größten und nur gering bei primär progredienter und nicht entzündlich aktiver sekundär progredienter MS.

2. Die Wirksamkeit (bezogen auf die Verhinderung von Schüben) ist größer, je früher im Krankheitsverlauf sie eingesetzt werden.

3. Die Wirksamkeit nimmt mit dem Alter ab; sie ist bei Kindern und jungen Erwachsenen besser als bei älteren Menschen (zusätzlich steigt mit dem Alter das Risiko für bestimmte Nebenwirkungen, z.B. Infektionen oder Krebserkrankungen).

Die oben beschriebenen Erfahrungen aus den vielen Therapiestudien sollen die Entscheidung für oder gegen eine Immuntherapie unterstützen.



6. Behandlung bei Verdacht auf MS

Bereits bei dem Verdacht auf eine MS kann eine Immuntherapie in bestimmten Fällen sinnvoll sein. In der Regel wird die Erkrankung in diesen Stadien aber vorerst beobachtet.

Wie wird das klinisch isolierte Syndrom behandelt?

Für das klinisch isolierte Syndrom (KIS oder englisch CIS für Clinically Isolated Syndrome) sind nur die Beta-Interferone und Glatirameracetat offiziell zugelassen.

Wie wird das radiologisch isolierte Syndrom behandelt?

Ein radiologisch isoliertes Syndrom (RIS) kann der Vorbote einer MS sein (s. Seite 28). Es gibt aber bisher keine Studien, die beweisen, dass eine Immuntherapie z.B. verhindern kann, dass aus einem RIS eine MS wird.

Empfehlung

Ein neu diagnostiziertes RIS **sollte** nicht mit einer Immuntherapie behandelt werden (s. Abb. 4). Wenn oligoklonale Banden (OKB, s. Glossar) im Nervenwasser zu finden und in Verlaufs-MRTs mehrfach neue Läsionen auftauchen, **kann** über eine Immuntherapie aus der Wirksamkeitskategorie 1 nachgedacht werden. Die Patientin oder der Patient **soll** darüber aufgeklärt werden, dass es keine sicheren Beweise für den Nutzen von MS-Immuntherapien bei einem RIS gibt und dass diese auch nicht offiziell dafür zugelassen sind. (A22)

7. Behandlung bei schubförmiger MS

Auf Seite 37 haben Sie bereits erfahren, dass Menschen mit neu diagnostizierter MS grundsätzlich eine Immuntherapie empfohlen wird. In Einzelfällen, z.B. wenn Sie als Patient*in sehr zurückhaltend sind und ein leichter Verlauf vermutet wird, kann auch ein Abwarten ohne Therapie unter engmaschigen Kontrollen eine Alternative sein. Mit oder ohne Therapie wird aber im Verlauf immer wieder beurteilt, ob ein Mensch mit MS einen Nutzen von der Therapie hat und welche Risiken durch sie entstehen. Dies hängt z.B. davon ab, wie sich die MS entwickelt – ob jemand Schübe hat, wie gut sich diese erholen, ob eine Progression oder neue MS-Läsionen im MRT entstehen, wie alt jemand ist, welche Begleiterkrankungen bestehen und ob Nebenwirkungen auftreten.

Empfehlung

Ob eine Immuntherapie sinnvoll ist und wenn ja, welche Immuntherapie eingesetzt wird, **sollte** sich nach der Aktivität der Krankheit richten. (A23)

Menschen mit MS **soll** eine Immuntherapiebeginn angeboten werden, wenn in einem Zeitraum von zwei Jahren

- ein gesicherter Schub oder
- eine oder mehr neue MS-Läsionen im MRT

auftreten. (A24)

Mit welchem Medikament sollte die Therapie begonnen werden?

Nun haben Sie oder Ihre Angehörigen zusammen mit Ärztin oder Arzt beschlossen, eine Immuntherapie zu beginnen. Aber welche der etlichen Immuntherapien ist die richtige? Auch hierfür haben Expert*innen einige Empfehlungen entwickelt (s. Abb. 4).

Empfehlung

Die Medikamente aus der Wirksamkeitskategorie 1, insbesondere die Interferone und Glatirameracetat, haben auch auf lange Sicht geringe Risiken. Deswegen **sollten** bei Therapiebeginn in der Regel Medikamente dieser Kategorie gewählt werden. (A25)

Welche der vier gängigen Substanzgruppen (Interferone, Glatirameracetat, Teriflunomid oder Dimethylfumarat) zum Einsatz kommt, **soll** sich in erster Linie nach den Nebenwirkungen, den Vorlieben sowie Vorerkrankungen der Patientin oder des Patienten richten. Bei Frauen mit zeitnahe Kinderwunsch **sollte** das Präparat Teriflunomid jedoch eher nicht eingesetzt werden, da zu Fehlbildungen und Fehlgeburten führen kann und lange im Körper verbleibt. (A26, A27)

Wann ist ein Beginn mit stärkeren Medikamenten sinnvoll?

Empfehlung

Bei bisher unbehandelten Menschen mit MS, bei denen ein **wahrscheinlich hochaktiver** MS-Verlauf vermutet wird (s. auch Definition auf Seite 18), sieht die Sache etwas anders aus: ihnen **sollen** Medikamente aus der Wirksamkeitskategorie 2 oder 3 angeboten werden:

In Frage kommen Fingolimod, Cladribin, Ozanimod aus der Wirksamkeitskategorie 2 und Natalizumab sowie CD20-Antikörper aus Wirksamkeitskategorie 3. (A29)

Welche Verlaufsuntersuchungen sind sinnvoll?

Verlaufsuntersuchungen nach MS-Diagnose ohne Therapiebeginn

Nach der Diagnose einer MS sollten regelmäßig Verlaufsuntersuchungen erfolgen, um die Krankheitsaktivität zu beurteilen.

Unbehandelten Patient*innen mit neu diagnostizierter MS **sollte** nach sechs Monaten und dann alle 12 Monate eine ärztliche Untersuchung und eine Kontroll-MRT angeboten werden.

Bei diesen Kontroll-MRTs **kann** auf die Gabe von Kontrastmittel verzichtet werden. (A30)

Wenn in einer dieser Verlaufsuntersuchungen Krankheitsaktivität festgestellt wird, ist dies ein Argument für den Beginn einer Immuntherapie.

Verlaufsuntersuchungen nach Therapiebeginn

Nach dem Beginn einer Immuntherapie werden engmaschigere Verlaufskontrollen empfohlen, mit deren Hilfe die Wirksamkeit des jeweiligen Medikaments beurteilt werden. Dabei ist es wichtig, zu bedenken, dass Immuntherapie nicht sofort wirken, sondern stets einige Wochen oder Monate benötigen, um ihre volle Wirkung zu entfalten.

Empfehlung

Wenn eine Immuntherapie begonnen oder gewechselt wurde, **sollten** nach Therapiestart

- regelmäßig (z.B. alle drei bis sechs Monate) ärztliche Untersuchungen und
- nach sechs und 18 Monaten Kontroll-MRTs erfolgen.

Anschließend **sollte** die Häufigkeit von Kontroll-MRTs an die Krankheitsaktivität und mögliche Nebenwirkungen angepasst werden. Bei Kontroll-MRTs **sollte** kein Kontrastmittel gegeben werden. (A31)

Immuntherapiewechsel

Wann ist eine Therapieumstellung sinnvoll?

Die meisten Immuntherapien brauchen etwa sechs Monate, um ihre Wirkung zu entfalten. Das bedeutet, dass es im Kontroll-MRT nach sechs Monaten durchaus neue MS-Läsionen geben kann, was aber nicht bedeutet, dass die Therapie nicht wirkt. Denn diese Läsionen können theoretisch einen Tag/einen Monat/drei Monate/... nach Therapiebeginn entstanden sein – zu einem Zeitpunkt also, zu dem die Immuntherapie noch gar nicht richtig wirken konnte. Deshalb „zählen“ ein Schub oder neue MS-Läsionen im MRT erst ab sechs Monate nach Therapiebeginn.

Empfehlung

Eine schubförmige MS wird als **entzündlich aktiv** eingestuft, wenn nach dem sechsten Monat nach Therapiebeginn in einem Zeitraum von zwei Jahren

- ein gesicherter Schub oder
- ein gesicherter Schub und mindestens eine neue MS-Läsion oder
- zu zwei Zeitpunkten mindestens je eine neue MS-Läsion auftritt. (A32)

Welches Medikament ist bei einem Immuntherapiewechsel das „richtige“?

Wenn ein Immuntherapiewechsel als sinnvoll befunden wird, gibt es zwei Möglichkeiten (s. Abb. 4): auf ein Medikament innerhalb der gleichen Wirksamkeitskategorie wechseln (= „horizontaler“ Wechsel) oder auf eines aus einer höheren Wirksamkeitskategorie (= „vertikaler“ Wechsel). Grundsätzlich wird eher ein vertikaler Wechsel empfohlen.

Empfehlung

Wenn ein Mensch während der Behandlung mit einer Immuntherapie der Wirksamkeitskategorie 1 einen **entzündlich aktiven** Verlauf hat (s. Abschnitt oben), soll, je nach Ausmaß der Krankheitsaktivität, ein Wechsel auf ein Medikament der Wirksamkeitskategorie 2 oder 3 erfolgen. Ein Wechsel innerhalb der Wirksamkeitskategorie 1 **sollte** nur in Betracht gezogen werden, wenn es gute Gründe gegen die Medikamente aus Wirksamkeitskategorie 2 oder 3 gibt. (A33)

Dabei sprechen eine hohe Krankheitsaktivität, schlechte Rückbildung der Schübe und Schübe mit mehreren Beschwerden gleichzeitig (z.B. Lähmung und Gefühlsstörung) für einen Wechsel von Kategorie 1 zu 3.²²

Wie erfolgt der Therapiewechsel aufgrund von Nebenwirkungen?

Es kann auch vorkommen, dass eine Therapie gut wirkt, aber Patient*innen aufgrund von Nebenwirkungen lieber ein anderes Medikament einnehmen möchten. Hierfür gelten andere Empfehlungen als bei einem Wechsel aufgrund einer (vermuteten) Unwirksamkeit bei neuere Krankheitsaktivität.

²² Für die Entscheidung zwischen den einzelnen Präparaten der Wirksamkeitskategorie 3 (d.h. Natalizumab, CD-20-Antikörper und Alemtuzumab) haben die Expert*innen der Original-Leitlinie einige besondere Empfehlungen verfasst. Diese Besonderheiten können dort bei Bedarf nachgelesen werden.

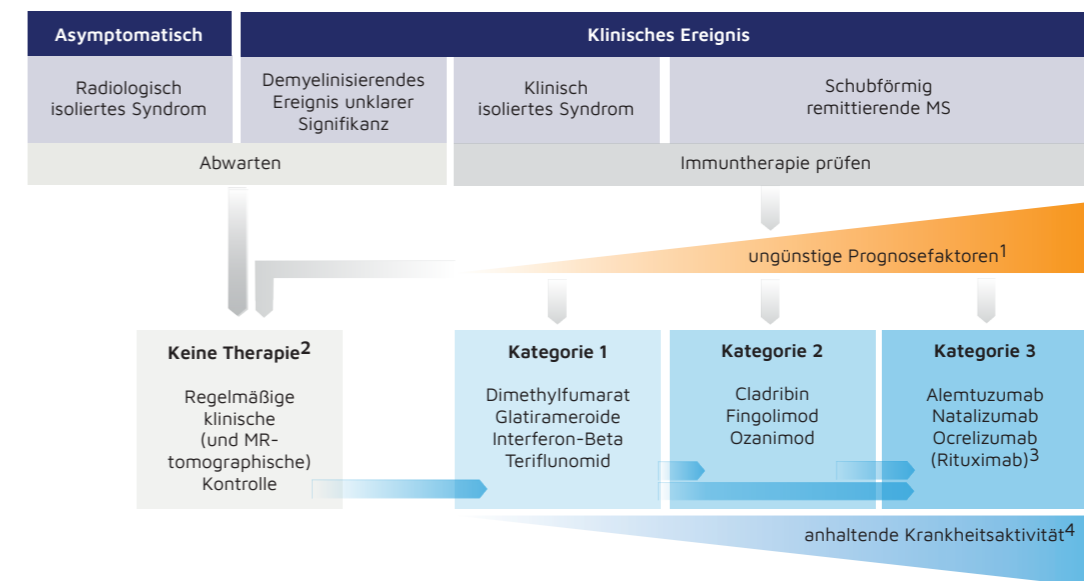


Abb. 4: Die Abbildung zeigt die verschiedenen Therapiemöglichkeiten bei Verdacht auf MS oder schubförmiger MS.

- 1) Hinweise für einen ungünstigen Verlauf: Junges Lebensalter, Schub mit mehreren Beschwerden gleichzeitig (z.B. Lähmung und Gefühlsstörung), schlechte Rückbildung des ersten Schubs, viele Läsionen im ersten MRT, Läsionen im Hirnstamm, Kleinhirn oder Rückenmark im ersten MRT, bestimmte Befunde im Nervenwasser („quantitative intrathekale Immunglobulinsynthese“)
- 2) Argumente für eine Immuntherapie sind oligoklonale Banden im Nervenwasser (OKB) und mehrfach neue Läsionen im MRT
- 3) Dieses Medikament ist nicht offiziell für die Behandlung der MS zugelassen, man nennt dies „Off-Label“ (s. Glossar)
- 4) Zeichen für eine anhaltende Krankheitsaktivität sind: ab dem sechsten Monat nach Therapiebeginn in einem Zeitraum von bis zu zwei Jahren ein gesicherter Schub, ein gesicherter Schub und mindestens eine neue MS-Läsion oder zu zwei Zeitpunkten mindestens eine neue MS-Läsion.

Empfehlung

Wenn ein Therapiewechsel aufgrund von Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten erfolgt und ohne Krankheitsaktivität, **sollte** ein Wechsel innerhalb der gleichen Wirksamkeitskategorie angestrebt werden. (A46)

Wie genau geht ein Wechsel von einem Medikament auf ein anderes vonstatten?

Wenn ein Therapiewechsel beschlossen wurde – weil das Medikament nicht wirkt, die Nebenwirkungen zu stark sind, eine Patientin schwanger werden möchte oder jemand mit der Darreichungsform (z.B. tägliche Spritzen) nicht mehr zufrieden ist – stellen sich viele praktische Fragen für die Umstellung: Oft ist es nicht möglich, heute die letzte Tablette/Spritze/Infusion einer Immuntherapie

zu erhalten und am nächsten Tag direkt mit einer anderen Immuntherapie zu beginnen. Manche Medikamente bleiben lange im Körper oder ihre Nebenwirkungen könnten sich gegenseitig verstärken.

Empfehlung

Bei einem Therapiewechsel **sollen** neben der Krankheitsaktivität auch die Verträglichkeit, Nebenwirkungen, Vorlieben der Patientin oder des Patienten und Wechselwirkungen zwischen der aktuellen und der geplanten Immuntherapie bedacht werden. (C38)

Wichtig: Abstände zwischen Immuntherapien

Das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose hat ein Handbuch mit Empfehlungen zu Immuntherapien für Ärztinnen und Ärzte erstellt, das im Internet frei (als PDF) verfügbar ist.²³ Dort oder in der Original-Leitlinie finden Sie Angaben zu den empfohlenen Abständen zwischen den Immuntherapien.

Müssen Nebenwirkungen eines Medikaments abklingen, bevor eine neue Immuntherapie begonnen werden kann?

Empfehlung

Nebenwirkungen, die zu einem Therapiewechsel führen, **sollten** abgeklungen sein, bevor die neue Therapie begonnen wird. Dies gilt auch für Blutbildveränderungen. Je nach Krankheitsaktivität **soll** aber im Einzelfall entschieden werden, ob so lange gewartet werden kann. Die Ärztin oder der Arzt **soll** die Risiken und den Nutzen eines früheren Therapiebeginns, bei der die Wirkung der Folgetherapie die vorherige überlagert, bedenken und mit der Patientin oder dem Patienten besprechen. (C39, C40)

In der Leitlinie finden Sie detaillierte Hinweise für die Therapieumstellung von bzw. auf die einzelnen Immuntherapien.

²³ www.kompetenznetz-multiplesklerose.de



8. Therapie der progredienten MS

Wann und wie wird eine primär progrediente MS behandelt?

Für die Therapie der primär progredienten MS (PPMS) ist aktuell nur ein einziges Medikament zugelassen: der CD20-Antikörper (s. Glossar) Ocrelizumab. In Studien hat sich gezeigt, dass Ocrelizumab vor allem bei jüngeren Patient*innen und solchen mit entzündlicher Aktivität, d.h. neuen oder aktiven MS-Läsionen im MRT oder aufgesetzten Schüben, effektiv war. Bei Menschen, die älter waren als 45 Jahre, war die Wirkung minimal. Daher ist der Einsatz von Ocrelizumab nicht bei jedem Menschen mit PPMS sinnvoll.

Empfehlung

Bei einer primär progredienten MS **soll nur** Ocrelizumab oder Rituximab eingesetzt werden. Es **sollte** bei Menschen über 50 Jahre, insbesondere bei fehlender entzündlicher Aktivität im MRT, nur sehr zurückhaltend eingesetzt werden. Nur in Einzelfällen, wenn z.B. eine schnelle Progression auftritt und dadurch die Selbstständigkeit der Patientin oder des Patienten in Gefahr ist, **kann** auch bei über 50-Jährigen ein Therapieversuch unternommen werden, der aber zunächst auf zwei Jahre begrenzt ist. (A47 – A49)

Manchmal werden Menschen mit primär progredienter MS auch andere Immuntherapien angeboten (z.B. Mitoxantron, wiederholte Kortisonstöße, Kortisonspritzen ins Nervenwasser („intrathekale Steroidtherapie“), Glatirameracetat, Interferone, ...). All diese Therapien sollten nicht als verlaufverändernde Therapien angewendet werden, da es keine Belege für eine Wirksamkeit gibt und v.a. bei Mitoxantron erhebliche Nebenwirkungen drohen. (A50)²⁴

²⁴ Eine intrathekale Steroidtherapie kann allerdings auch als so genannte symptomatische Therapie zur Behandlung einer Spastik eingesetzt werden; dies kann in Einzelfällen sinnvoll sein.

Wann und wie wird eine sekundär progrediente MS behandelt?

Wie zuvor erwähnt, sind die Effekte der Immuntherapien auf die entzündlichen Vorgänge größer, je früher sie eingesetzt werden. Ihre Wirkung auf die Schubrate, durch Schübe verursachte Behinderung und neue MS-Läsionen im MRT ist bei schubförmiger MS am größten – und bei primär und nicht aktiver sekundär progredienter MS gering.

Empfehlung

Für die Behandlung der sekundär progredienten MS ist daher die entzündliche Aktivität entscheidend, denn nur für diese Unterform stehen Immuntherapien zur Verfügung. Für die Therapie einer sekundär progredienten MS **soll** eine Einteilung der Patient*innen in „aktiv“ und „nicht aktiv“²⁵ erfolgen. (A51, A52)

Bei nicht therapierten Menschen mit sekundär progredienter **aktiver** MS (d.h. mit Schüben) **kann** der Einsatz von Interferonen, Siponimod, Cladribin oder CD20-Antikörpern erwogen werden. Für einen Therapieversuch sprechen ein junges Alter, eine kurze Krankheitsdauer, ein geringer Behinderungsgrad, überlagerte Schübe oder eine schnelle Zunahme der Behinderung und neue/aktive Läsionen im MRT. Mitoxantron **sollte** aufgrund seiner Nebenwirkungen nur in Ausnahmefällen angewendet werden. (A53, A55)

Bei nicht therapierten Menschen mit sekundär progredienter **nicht aktiver** MS **sollte** dementsprechend keine Therapie begonnen werden. Nur im Einzelfall, wenn z.B. eine schnelle Progression auftritt und dadurch die Selbstständigkeit der Patientin oder des Patienten in Gefahr ist, **kann** ein Therapieversuch mit einem CD20-Antikörper erwogen werden, der aber zunächst auf zwei Jahre begrenzt sein sollte. (A54)

Wie ist das Vorgehen, wenn ein Mensch mit schubförmiger MS, der bereits eine Therapie erhält, eine sekundär progrediente MS entwickelt?

Eine besonders knifflige Situation entsteht, wenn eine Menschen mit schubförmig remittierender MS, der oder die eine Immuntherapie einnimmt, eine sekundär progrediente Form entwickelt (dies wird auch als „Transition“, also Übergang bezeichnet). Dabei werden Schubereignisse zunächst seltener und bleiben dann ganz aus, gleichzeitig kommt es zu einer schleichenden Verschlechterung von Beschwerden (z.B. einer langsam zunehmenden Gehstörung). Meist kann die Diagnose erst rückblickend sichergestellt werden. Zudem besteht manchmal Unsicherheit, ob die Schübe wegen der Transition in eine sekundär progrediente MS ausbleiben oder wegen der Immuntherapie. Auch die Unsicherheit, die die neue Diagnose „SPMS“ mit sich bringt, macht die Entscheidung bezüglich einer Immuntherapie-Weiterführung oder -Beendigung schwierig.

²⁵ Es gibt für die sekundär progrediente Form keine feste Definition für „aktiv“, stattdessen haben die Zulassungsbehörden für jedes Medikament eigene Bedingungen formuliert, bei denen es eingesetzt werden kann.

Grundsätzlich gilt: Wenn ein Mensch mit schubförmiger MS, der eine Immuntherapie erhält, eine sekundär progrediente MS entwickelt, **soll** darüber nachgedacht werden, ob die Therapie weiterhin sinnvoll ist. (A56)

Wenn ein Mensch mit schubförmiger MS, der ein Medikamente aus der Wirksamkeitskategorie 1 erhält, eine **nicht aktive** sekundär progrediente MS entwickelt, **sollte** die Therapie beendet werden. Nach Therapieende **sollen** regelmäßige ärztliche und MRT-Untersuchungen durchgeführt werden, um die Entwicklung eines erneut aktiven Verlaufs rechtzeitig zu erkennen. (A57)

Wenn ein Mensch mit schubförmiger MS, der einen ersten Zyklus Cladribin oder Alemtuzumab bekommen hat, eine **nicht aktive** sekundär progrediente MS entwickelt, **sollte** die Therapie nicht fortgesetzt werden. Anschließend **sollen** regelmäßige ärztliche und MRT-Untersuchungen durchgeführt werden, um die Entwicklung eines aktiven Verlaufs rechtzeitig zu erkennen. (A58)

Bei einer laufenden Therapie mit Natalizumab, Fingolimod oder Ozanimod **kann** über ein Therapieende nachgedacht werden. Insbesondere bei Natalizumab und Fingolimod besteht beim Absetzen die Gefahr eines sogenannten Rebounds (Wiederaufflammen von MS-Krankheitsaktivität, die über die Aktivität vor Therapiebeginn hinausgehen kann). (A59)

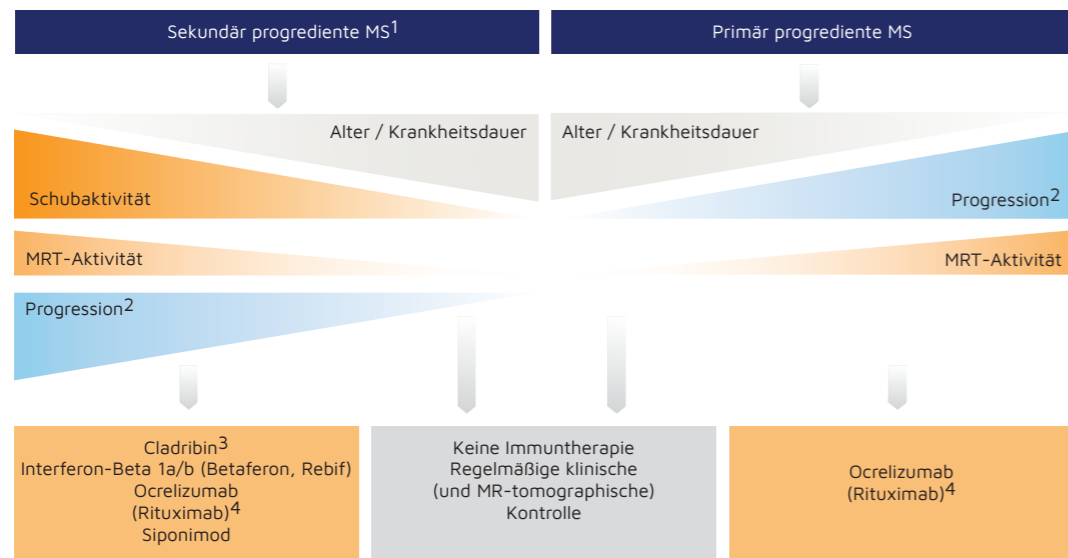


Abb. 5: Die Abbildung zeigt die verschiedenen Therapiemöglichkeiten bei sekundär oder primär progredienter MS.

- 1) Eine sekundär progrediente MS entwickelt sich aus einer schubförmigen MS und ist durch eine langsam schleichende Verschlechterung der Behinderung gekennzeichnet.
- 2) In Einzelfällen ist ein Therapieversuch auch bei Patient*innen gerechtfertigt, die eine schnelle Behinderungszunahme ohne Aktivität im MRT erleben.
- 3) Cladribin und Ocrelizumab sind für die Behandlung einer MS mit Schüben zugelassen, Interferone bei sekundär progredienter MS mit Schüben, Siponimod bei „aktiver“ sekundär progredienter MS.
- 4) Dieses Medikament ist nicht offiziell für die Behandlung der MS zugelassen, man nennt dies „Off-Label“.

Abbildung mit freundlicher Genehmigung des Verlags für Didaktik in der Medizin GmbH i. L..

9. Therapiepause/-ende

MS ist eine lebenslange Erkrankung. Im Krankheitsverlauf kann daher die Frage auftauchen, ob der Nutzen der Immuntherapie über die Jahre immer gleich bleibt. Zwar gibt es bisher keine großen, methodisch guten Studien zu dieser Frage, nach bisherigem Verständnis der Erkrankung ist aber davon auszugehen, dass die entzündliche Aktivität im Laufe der Erkrankung und mit zunehmendem Alter **abnimmt** – und damit auch der Nutzen der Immuntherapien. Die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen **steigt** jedoch mit dem Alter **an**. Die verfügbaren Studien liefern Hinweise, dass Patient*innen, die über einen längeren Zeitraum keine Krankheitsaktivität haben und ihre Immuntherapie dann beenden, anschließend wahrscheinlich keine erhöhte Schubaktivität haben.

Therapie beenden oder nicht – keine einfache Frage

Wie auch bei der Frage, wann und wie aggressiv eine Immuntherapie begonnen werden soll, gibt es unter Ärztinnen und Ärzten verschiedene Meinungen dazu, ob und wann diese wieder beendet werden soll. Es gibt einerseits Behandler*innen, die dafür plädieren, eine Immuntherapie langfristig durchzuführen und einem Therapieende kritisch gegenüber stehen. Andererseits gibt es auch Ärztinnen und Ärzte, die eine Therapiepause befürworten, wenn eine MS mit einer Therapie längere Zeit stabil ist oder eine langsame Progression ohne Aktivität auftritt. Die Studienlage ist aktuell nicht ausreichend, um diese Frage abschließend zu beantworten.

Patient*innen **sollten** regelmäßig über Nutzen und Risiken der Fortsetzung einer Immuntherapie, einer Deeskalation (d.h. Wechsel zu einem Medikament aus einer niedrigeren Wirksamkeitskategorie) oder einer Beendigung der Therapie aufgeklärt werden. Dabei **sollte** auch erwähnt werden, dass eine Deeskalation oder ein Therapieende ein Wiederaufflammen von (in Einzelfällen heftiger) Krankheitsaktivität („Rebound“) mit bleibender neurologischer Behinderung zur Folge haben kann. Um dies zu erkennen, **sollen** nach einer Deeskalation oder Therapiebeendigung nach sechs und zwölf Monaten und anschließend jährlich ärztliche sowie MRT-Untersuchungen durchgeführt werden. Bei Nachweis von Krankheitsaktivität **sollte** eine Wiederaufnahme der Immuntherapie erfolgen. (A64, A65)

Wann kann eine Therapie pausiert/beendet werden?

Im Falle der Entwicklung einer sekundär progredienten MS haben Sie die Empfehlungen zum Therapieende bereits kennen gelernt. Hier finden Sie noch etwas allgemeinere Hinweise:

Für Medikamente der **Wirksamkeitskategorie 1** gilt:

Eine Therapiepause **kann** bei Patient*innen erwogen werden

- die vor Therapiebeginn einen milden Verlauf hatten
- seit mindestens 5 Jahren mit einem Medikament der Kategorie 1 behandelt werden und
- keine Krankheitsaktivität zeigen.

Voraussetzung ist auch, dass die Patientin oder der Patient dies wünscht. Patient*innen **sollen** über die unzureichende Studienlage zu diesem Thema aufgeklärt werden. (A60)

Für Medikamente der **Wirksamkeitskategorie 2 und 3** gibt es besondere Empfehlungen:

Nach einer Therapie mit den gepulsten Therapien Cladribin oder Alemtuzumab **soll** zunächst keine weitere Immuntherapie begonnen werden. Es sollen regelmäßige ärztliche und MRT-Untersuchungen durchgeführt werden. (A61)

Für eine Deeskalation oder Therapiepause bei Menschen mit einem anhaltend stabilen Krankheitsverlauf, die Natalizumab, CD20-Antikörper oder S1P-Rezeptor-Modulatoren erhalten, gibt es keine „Pauschalempfehlung“, da hierzu keine methodisch guten Studien vorliegen. Es muss in jedem Einzelfall individuell entschieden werden. (A62, A63)

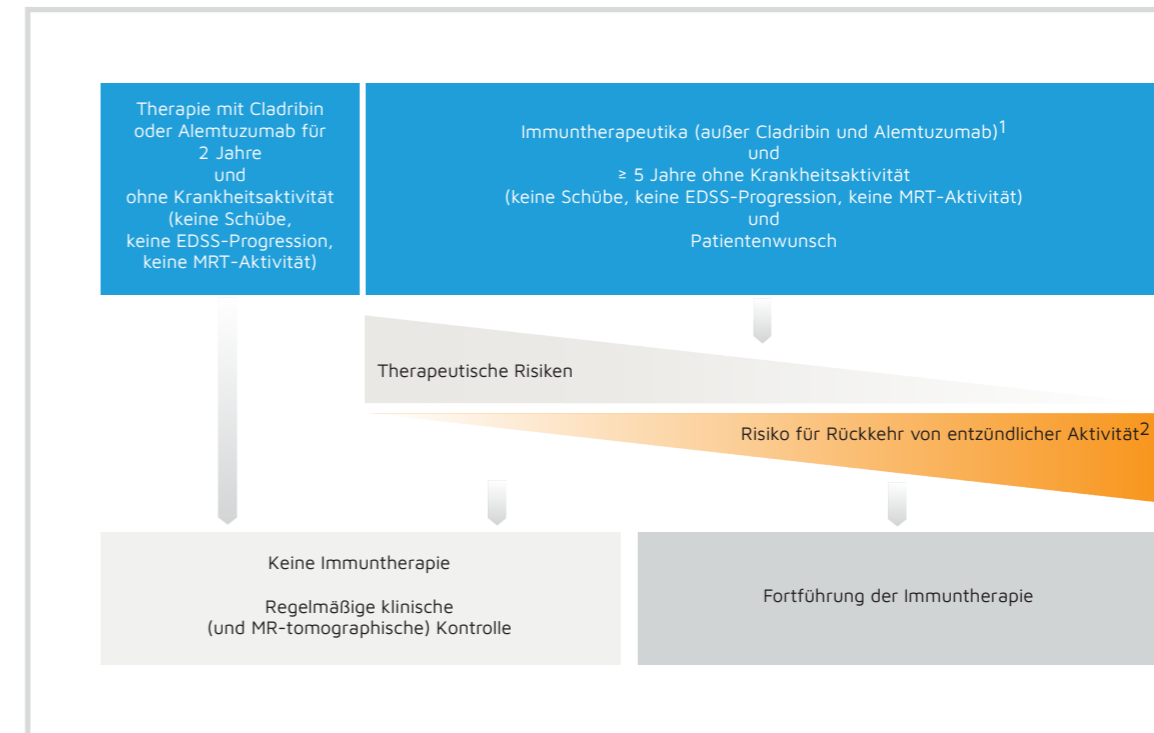


Abb. 6: Diese Abbildung zeigt das mögliche Vorgehen bei Immuntherapiepause oder -ende.

- 1) Es gibt keine großen, methodisch guten Studien zum Therapiepause oder -ende vor.
- 2) Dies wird „Rebound-Phänomen“ genannt. Das Risiko für einen Rebound ist vor allem bei S1P-Rezeptor-Modulatoren (Fingolimod, Siponimod, ...) und Natalizumab erhöht.

Abbildung mit freundlicher Genehmigung des Verlags für Didaktik in der Medizin GmbH i. L.,



10. Schwangerschaft und MS

Eine Schwangerschaft ist immer eine ganz besondere Situation. Nicht nur, weil Erkrankungen und Medikamente Einfluss auf das ungeborene Kind nehmen können, sondern auch, weil sie viele körperliche Veränderungen mit sich bringt (z.B. hormonell bedingte Veränderungen des Immunsystems) und sich dadurch auf den Verlauf von Erkrankungen auswirken kann.

Welche Auswirkungen hat eine Schwangerschaft auf MS?

Bisher gibt es keine Hinweise, dass eine Schwangerschaft sich langfristig nachteilig auf den Verlauf einer MS auswirkt. Es gibt jedoch kurzfristige Effekte. Die gute Nachricht: Eine Schwangerschaft wirkt schützend gegenüber Schüben: die Wahrscheinlichkeit, einen Schub zu bekommen, nimmt mit jedem Schwangerschaftsdrittel ab. Die schlechte Nachricht: In den ersten drei Monaten nach der Geburt ist das Risiko dafür erhöht. Zum Ende des ersten Jahres nach der Geburt pendelt sich die Krankheitsaktivität wieder auf das Vor-Schwangerschaftsniveau ein. (Ganz grob kann man sagen, dass man „unterm Strich“ durch eine Schwangerschaft weder mehr noch weniger Schübe hat als ohne.)

Welche Auswirkungen haben MS-Medikamente auf eine Schwangerschaft?

Schwangerschaft und Geburten bei Frauen mit MS verlaufen in der Regel genauso wie bei Gesunden. Nur in zwei Bereichen scheint es ein gering erhöhtes Risiko für Schwangere mit MS zu geben: Infektionen und Frühgeburten. Diese Erkenntnisse stammen aus einer Beobachtungsstudie (s. Glossar) mit mehr als fünf Millionen Frauen, von denen fast 4000 MS hatten, in der das Risiko für verschiedene Ereignisse während Schwangerschaft und Geburt (Infektionen, Frühgeburten, Kaiserschnitt, Totgeburt, Präeklampsie, u.a.) untersucht wurde. Bei Schwangeren mit MS kam es in 11,7 Prozent der Fälle zu einer Frühgeburt (d.h. Geburt vor der 37. Schwangerschaftswoche), bei

den gesunden Schwangeren lag die Häufigkeit bei 8,8 Prozent.²⁶ In einem Teil der Gruppe (d.h. etwas mehr als eine Million Frauen, von denen fast 1500 MS hatten) wurde das Risiko für eine Reihe von Infektionen während der Schwangerschaft beobachtet (d.h. Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes, Mittelohrentzündung, „echte“ Grippe (Influenza), Magen-Darmerkrankungen, Infektionserkrankungen der oberen Atemwege, Infektionserkrankungen der unteren Atemwege, urogenitale Infektionen (wie z.B. Harnwegsinfektionen oder Vaginitis), sexuell übertragbaren Erkrankungen). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Frauen mit MS im Vergleich zu Frauen ohne MS während der Schwangerschaft ein etwas höheres Risiko haben könnten, an Infektionen zu erkranken: Während der Beobachtungszeit hatten 52 Prozent der Schwangeren mit MS mindestens eine der oben genannten Infektionen, bei den Schwangere ohne MS waren es 43 Prozent.

Empfehlung

Frauen mit MS und Kinderwunsch **sollen** über die Besonderheiten einer Schwangerschaft bei MS beraten werden. Eine Schwangerschaft **sollte** dann möglichst in einer stabilen Phase der Erkrankung geplant werden. (C1)

Medikamente oder medizinische Eingriffe, die eine Schwangere erhält, können sich auf das ungeborene Kind auswirken, weswegen besondere Vorsicht geboten ist. Oft gibt es keine ausreichende Kenntnisse über die Sicherheit eines Medikaments oder Eingriffs in der Schwangerschaft, was die Abwägung besonders schwierig macht.

Wichtig: Medikamente in der Schwangerschaft mit Bedacht einsetzen

Die Voraussetzung dafür, dass die Europäische Arzneimittel Agentur (European Medicines Agency, EMA) ein Medikament für sicher oder unsicher erklärt, sind prospektive Studien²⁷ mit mindestens 1000 Schwangeren, die das besagte Medikament erhalten. Die meisten Medikamente, und dies gilt für fast alle Medikamente im MS-Kontext, werden aber bei Schwangerschaftseintritt pausiert oder vermieden – weil es zu ihnen zu wenig Sicherheitsdaten gibt. Dadurch können wiederum nur begrenzt und unsystematisch Daten zur Sicherheit der Medikamente bei Schwangeren gesammelt werden. Allerdings können sich mit der Zeit so viele Daten sammeln, dass doch eine Abschätzung der Sicherheit möglich ist.

²⁶ Die hier vorgestellte Studie fand zwar eine erhöhte Frühgeburtenrate bei Schwangeren mit MS, andere Studien konnten dies aber nicht bestätigen, sodass diese Frage letztendlich noch nicht sicher beantwortet werden kann.

²⁷ Prospektive Studien sind Studien, bei denen Teilnehmende in die Studien aufgenommen und anschließend beobachtet oder untersucht werden – im Gegensatz zu retrospektiven Studien, bei denen Studienteilnehmende rückblickend über Erfahrungen befragt werden. Prospektive Studien sind weniger fehleranfällig und liefern deshalb verlässlichere Erkenntnisse über einen Sachverhalt.

Empfehlung

Die Informationslage zu den Immuntherapien ist gemischt – einige können während der Schwangerschaft eingenommen werden, andere für das ungeborene aber sogar schädlich sein. Die Familienplanung **soll** bei der Wahl einer Immuntherapie berücksichtigt werden. Frauen mit Kinderwunsch **sollen** auf die Therapiemöglichkeiten während und nach einer Schwangerschaft aufgeklärt werden. Vor Therapiebeginn **soll** ein Schwangerschaftstest angeboten werden – bei manchen Immuntherapien ist dieser sogar zwingend notwendig. Wenn eine Frau sich entscheidet, schwanger werden zu wollen, **sollte** eine Absprache zwischen Neurologin oder Neurologe und Frauenärztin oder Frauenarzt der Patientin erfolgen. (C5, C6)

Können Schübe in der Schwangerschaft behandelt werden?

Typischerweise werden MS-Schübe mit einem Kortisonstoß oder einer Blutwäsche behandelt (s. Kapitel „Schubtherapie“). Wie sieht es in der Schwangerschaft aus?

Die Therapie eines schweren Schubes mit Kortison ist in der Schwangerschaft ab dem zweiten Schwangerschaftsdrittel (auch „Trimenon“) möglich. Wenn Kortison im ersten Schwangerschaftsdrittel gegeben wird, besteht ein erhöhtes Risiko, dass das ungeborene Kind mit einer Lippen-Kiefer-Gaumenspalte geboren wird.

Empfehlung

Bei einem Schub nach dem ersten Schwangerschaftsdrittel **kann** eine Kortisonstoßtherapie erwogen werden. Im ersten Drittel **kann** diese in Ausnahmefällen, z.B. bei sehr schweren Schüben, nach ausführlicher Aufklärung, durchgeführt werden. (C2, C3)

Erkenntnisse zum Thema Blutwäsche bei schwangeren MS-Patientinnen lieferte eine kleine Studie mit 20 MS-Patientinnen im zweiten Trimenon, die sich nach einer Kortisonstoßtherapie nicht ausreichend von einem Schub erholt und dann eine Blutwäsche mittels Immunadsorption erhalten hatten. Bei 80 Prozent von ihnen besserte sich der Schub nach der Blutwäsche.

Empfehlung

Bei schweren Schüben, die nicht auf eine Kortisonstoßtherapie ansprechen, oder wenn eine Schwangere keine Kortisonstoßtherapie erhalten darf, **kann** über eine Blutwäsche mittels Immunadsorption nachgedacht werden. (C4)

Welche Medikamente können in Schwangerschaft und Stillzeit genommen werden?

Wie oben erwähnt, gibt es zu vielen MS-Medikamenten keine großen und methodisch guten Studien. Auf Grundlage der vorhandenen Studien oder auch Tierversuchen lassen sich bestimmte Aussagen dazu machen, welche Medikamente eher unbedenklich sind und welche Medikamente in keinem Fall genutzt werden sollen. Grundsätzlich gilt, dass Medikamente bei einem Kinderwunsch eher abgesetzt werden sollen. Dies ist auch deshalb vertretbar, weil eine Schwangerschaft, wie oben beschrieben, einen gewissen Schutz vor Schüben bietet.

Interferone und Glatirameracetat

Daten aus prospektiven Studien von jeweils mehr als 2000 Schwangerschaften zeigen für Interferone und Glatirameracetat kein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten, Frühgeburten, Schwangerschaftskomplikationen oder Veränderungen des Geburtsgewichts, wenn diese in der Frühschwangerschaft gegeben wurden. Für die Gabe ab dem zweiten Trimenon oder während der gesamten Schwangerschaft gibt es nur wenig Erkenntnisse. Dennoch sind Interferone offiziell für den Einsatz während der gesamten Schwangerschaft zugelassen.

Empfehlung

Aus diesem Grund **sollten** Interferone und Glatirameracetat bei Frauen mit Kinderwunsch weiter gegeben werden, bis tatsächlich eine Schwangerschaft festgestellt wird. Bei Frauen mit hoher Krankheitsaktivität **können** sie nach einer ausführlichen Risiko-Nutzen-Abwägung auch während der gesamten Schwangerschaft verabreicht werden. (C7)

Dimethylfumarat

Für Dimethylfumarat sind bisher deutlich weniger Daten aus prospektiven Studien gesammelt worden, vorwiegend mit Einsatz des Medikaments in der Frühschwangerschaft. In den vorliegenden Studien gab es bisher keine Hinweise für ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen oder Fehlgeburten. Während in Tierstudien (in der Regel bei Mäusen) zum Teil eine geringere Fruchtbarkeit vorkam, gibt es diese Hinweise beim Menschen nicht.

Empfehlung

Dimethylfumarat **kann** deshalb bis zur Feststellung der Schwangerschaft, **soll** aber nicht darüber hinaus gegeben werden. (C8)

Teriflunomid

Teriflunomid darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, da es in Tierversuchen Mutationen des Erbguts und Fehlbildungen der Föten verursacht. Beim Menschen wurde in Studien bisher keine erhöhte Rate an Fehlbildungen bei Schwangeren beobachtet, die Teriflunomid eingenommen hatten, allerdings war das Risiko für eine Fehlgeburt erhöht. In den meisten Fällen war Teriflunomid bei Bekanntwerden der Schwangerschaft beendet worden oder es wurde z.B. mit Hilfe von Aktivkohletabletten schnell aus dem Blut entfernt.

Empfehlung

Frauen, die kurz- oder mittelfristig eine Schwangerschaft planen, **sollten** deshalb nicht mit Teriflunomid behandelt werden. Bei Frauen, die einen aktiven Kinderwunsch haben, **sollte** Teriflunomid z.B. mit Aktivkohle, aus dem Blut entfernt werden („beschleunigte Elimination“), bevor sie versuchen, schwanger zu werden. Bei ungeplanter Schwangerschaft muss Teriflunomid sofort abgesetzt und wie oben beschrieben ausgewaschen werden. Es **soll** eine Pränataldiagnostik (d.h. spezielle Beratung sowie Untersuchung des ungeborenen Kindes auf Fehlbildungen durch eine Frauenärztin oder einen Frauenarzt) angeboten werden. (C9, C11, C12)

Vor Behandlungsbeginn muss eine Schwangerschaft mittels Schwangerschaftstest ausgeschlossen werden.

Empfehlung

Das Risiko, dass Männer über das im Samen enthaltene Teriflunomid eine Empfängnis stören oder das entstehende Kind schädigen können, gilt als gering. Dennoch **sollen** Männer, die eine Vaterschaft planen, auf diese Gefahr und die Möglichkeit des Auswaschens mittels z.B. Aktivkohle hingewiesen werden. (C10)

Sphingosin-Phosphat-1-Rezeptor-Modulatoren

In Tierexperimenten gab es für S1P-Rezeptor-Modulatoren erhöhte Raten an z.B. Fehlgeburten und Organfehlbildungen. Für Fingolimod, das am längsten auf dem Markt ist, gibt es einige Studien, die kein erhöhtes Risiko finden konnten, andere gehen von einem bis zu zweifach erhöhten Risiko für Fehlbildungen aus. Diese Medikamente müssen vor einer geplanten Schwangerschaft beendet werden und sollen in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden. Frauen sollen über die Risiken für das ungeborene Kind aufgeklärt werden und während der gesamten Einnahme sowie mindestens zwei Monate (Fingolimod), drei Monate (Ozanimod), 10 Tage (Siponimod) bzw. eine Woche (Ponesimod) nach Beendigung der Einnahme sicher verhüten.

Nach dem Absetzen von S1P-Rezeptor-Modulatoren kann ein Rebound auftreten (Wiederaufflammen von MS-Krankheitsaktivität, die über die Aktivität vor Therapiebeginn hinausgeht), auch eine eintretende Schwangerschaft schützt davor nicht. Auf dieses Risiko **sollen** Frauen hingewiesen werden. (C14)

Bei einer versehentlichen Einnahme während einer Schwangerschaft **soll** eine Pränataldiagnostik (d.h. spezielle Beratung sowie Untersuchung des ungeborenen Kindes auf Fehlbildungen durch eine Frauenärztin oder einen Frauenarzt) angeboten werden. (C13)

Cladribin

Aufgrund seines Wirkmechanismus und Ergebnissen aus Tierversuchen ist davon auszugehen, dass Cladribin die Entwicklung ungeborener Kinder schädigen und zu Fehlgeburten führen kann. In Tierstudien konnten außerdem Veränderungen an den Hoden männlicher Tiere, die mit Cladribin behandelt wurden, beobachtet werden (z.B. weniger bewegliche Spermien). In Studien sind bisher einige wenige Schwangerschaften während der Einnahme von Cladribin gemeldet worden – die 18 Kinder, die danach zur Welt kamen, waren glücklicherweise gesund. Dennoch darf Cladribin während einer Schwangerschaft deshalb auf gar keinen Fall gegeben werden. Vor jedem Cladribin-Zyklus muss ein Schwangerschaftstest gemacht werden.

Frauen **und** Männer, die eine Elternschaft planen, **sollen** während der Behandlung und bis sechs Monate nach der letzten Gabe sicher verhüten. Für die vier Wochen direkt nach einem Behandlungszyklus gilt eine noch strengere Empfehlung: Hier **soll** eine **zusätzliche** Barriere­methode (d.h. mechanische Verhütungsmittel wie Diaphragma oder Kondom) eingesetzt werden. Männer **sollen** vor Behandlungsbeginn zudem auf die Möglichkeit hingewiesen werden, Spermia einzufrieren („Kryokonservierung“). Bei einer versehentlichen Einnahme während einer Schwangerschaft **soll** eine Pränataldiagnostik (d.h. spezielle Beratung sowie Untersuchung des ungeborenen Kindes auf Fehlbildungen durch eine Frauenärztin oder einen Frauenarzt) angeboten werden. (C15, C16, C17)

Natalizumab

In Tierversuchen gab es zum Teil Blutbildveränderungen bei den neugeborenen Nachkommen. Auch bei Babys von Frauen, die während der Schwangerschaft Natalizumab erhielten, sind vereinzelt Blutbildveränderungen (z.B. Blutarmut (Anämie) oder Mangel an Blutplättchen (Thrombozytopenie)) beschrieben. Außerdem gab es in Tierstudien Hinweise für ein erhöhtes Fehlgeburtsrisiko – in den meisten Studien mit Menschen hat sich dies aber nicht bestätigt. Es gibt drei Beobachtungsstudien, die sich mit den Raten an Fehlbildungen bei Natalizumab-Therapie auseinandergesetzt haben. Insgesamt wurden 467 Geburten beobachtet. Die Mütter haben das Natalizumab entweder vor

Schwangerschaftsbeginn oder im ersten Trimester abgesetzt. Die Ergebnisse dieser Studien zeigen, dass ein leicht erhöhtes Risiko für Fehlbildungen nicht sicher ausgeschlossen werden kann. In den drei Studien lag das Risiko einer Fehlbildung zwischen 2,9 Prozent und 5,1 Prozent. Die Rate der allgemeinen Bevölkerung liegt bei 2,7 Prozent. Es konnte jedoch kein eindeutiges Verteilungsmuster der Fehlbildungen festgestellt werden, welches für einen Einfluss von Natalizumab gesprochen hätte.

Natalizumab wird in der Regel bei hoher Krankheitsaktivität verwendet, zusätzlich kann es beim Absetzen (auch vor und während einer Schwangerschaft, die ja eigentlich schützend wirkt) zum Rebound-Phänomen (Wiederaufflammen von MS-Krankheitsaktivität, die über die Aktivität vor Therapiebeginn hinausgeht) kommen. In kleineren Studien wurde untersucht, ob ein schneller Wiederbeginn mit Natalizumab nach Entbindung das Risiko für schwere Schübe vermindert – tatsächlich scheint dies ein gangbarer Weg zu sein.

Empfehlung

Vor Beginn einer Natalizumab-Therapie **soll** eine Schwangerschaft mittels Test ausgeschlossen werden. Außerdem **sollen** Frauen auf das erhöhte Risiko zum Teil schwerer Schübe vier bis sechs Monate nach Therapieende aufgeklärt werden.

Es gibt aber Patientinnen, bei denen das Risiko eines Schubs nach Beenden der Therapie als zu hoch eingeschätzt wird. Nach einer ausführlichen Risiko-Nutzen-Abwägung **kann** Natalizumab in solchen Einzelfällen bis zur Feststellung der Schwangerschaft oder sogar während der Schwangerschaft gegeben werden. Bei Gabe während der Schwangerschaft **kann** diese alle sechs statt alle vier Wochen und maximal bis zur 34. Schwangerschaftswoche erfolgen. Nach Entbindung **sollte** das Blutbild (insbesondere die Blutplättchen) des Neugeborenen bestimmt werden.

Insbesondere bei Frauen, die nach Beenden einer Therapie mit Natalizumab in der Schwangerschaft einen Schub hatten, **sollte** nach der Entbindung rasch wieder mit Natalizumab (oder einem gleichwertigen Medikament) begonnen werden. (C18, C19, C20, C21)

Alemtuzumab

In Tierversuchen mit Alemtuzumab gab es keine Hinweise für Erbgutschäden oder Fehlbildungen, aber ein höheres Risiko für Fehlgeburten und Blutbildveränderungen (geringere Anzahl von Lymphozyten) bei den neugeborenen Tierkindern. Zu Schwangerschaften bei Menschen gibt es nur sehr wenige, nicht aussagekräftige Daten. Dennoch soll eine Schwangerschaft vor Therapiebeginn ausgeschlossen werden.

Eine Schwangerschaft **soll** frühestens vier Monate nach einer Alemtuzumab-Gabe geplant werden, idealerweise erst nach Beenden des gesamten Behandlungszyklus. Wenn Alemtuzumab versehentlich nach der 20. Schwangerschaftswoche gegeben wird,²⁸ **soll** beim Neugeborenen eine Blutbilduntersuchung (inkl. Lymphozytenmessung, s. Glossar) stattfinden. (C22)

In jedem Fall **sollen** bei Frauen, die Alemtuzumab erhalten haben, die notwendigen Langzeituntersuchungen bezüglich der autoimmunen Nebenwirkungen des Medikaments durchgeführt werden, mit besonderem Augenmerk auf die Schilddrüsenwerte und die Zahl der Blutplättchen. (C23)

CD20-Antikörper

Die Wirkung von CD20-Antikörpern (s. Glossar) bei MS wird durch die Entfernung von bestimmten Immunzellen, den B-Zellen, aus dem Blut vermittelt. Diese B-Zell-Entfernung konnte in Tierversuchen auch bei ungeborenen sowie neugeborenen Tierkindern nachgewiesen werden. Hinweise für eine erhöhtes Fehlbildungsrisiko fanden sich in Tierversuchen nicht. Es gibt nur wenige prospektive Studien mit insgesamt weniger als 500 Schwangerschaften, in denen CD20-Antikörper in den sechs Monaten vor oder während der Schwangerschaft verabreicht wurde. In den vorhandenen Studien wurde keine Häufung von Fehlbildungen oder Fehlgeburten beobachtet. Bei zwei Neugeborenen, deren Mütter in der Schwangerschaft mit CD20-Antikörpern behandelt worden waren, traten Schlaganfälle auf – ob ein Zusammenhang mit dem Medikament besteht, konnte jedoch nicht geklärt werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollen laut Herstellerangabe während und nach der Behandlung mit Ocrelizumab bis zwölf und bei Ofatumumab bis sechs Monate nach der letzten Gabe eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Empfehlung

Vor der Gabe von CD20-Antikörpern **soll** eine Schwangerschaft ausgeschlossen sein. Nach Expert*innenmeinung **soll** eine Schwangerschaft frühestens vier²⁹ Monate nach der Behandlung mit CD20-Antikörper geplant werden. Wenn CD20-Antikörper nach der 20. Schwangerschaftswoche gegeben wurden,³⁰ **sollte** eine Blutbilduntersuchung des Neugeborenen (inkl. Messung der B-Zellen und Serumimmunglobulinwerten) durchgeführt werden. (C24)

²⁸ Ab der 20. Schwangerschaftswoche steigt die Wahrscheinlichkeit, dass das Medikament über die Nabelschnur in den kindlichen Blutkreislauf gelangt.

²⁹ Die amerikanische Zulassungsbehörde für Medikamente (Food and Drug Administration, FDA) empfiehlt hingegen eine sichere Verhütung von sechs Monaten nach Gabe, die europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) von zwölf Monaten.

³⁰ Ab der 20. Schwangerschaftswoche steigt die Wahrscheinlichkeit, dass das Medikament über die Nabelschnur in den kindlichen Blutkreislauf gelangt.

Welche Besonderheiten gibt es bei Stillen und MS?

Auch Stillen stellt eine immunologische Sondersituation dar, und „Voll-Stillen“ scheint schützend gegenüber Schüben zu wirken. Es kann jedoch auch in der Stillzeit zu Schüben kommen, was insbesondere bei einer vor der Schwangerschaft sehr aktiven Erkrankung zu befürchten ist. Die meisten Immuntherapien werden allerdings über die Muttermilch an den Säugling weitergegeben, was die Entscheidung über einen Therapiebeginn verkompliziert. Offiziell zugelassen für Stillende sind nur die Interferone. Die wenigen, kleinen Studien, die es gibt, zeigen bisher keine ungünstigen Effekte einer Gabe von Interferonen, Glatirameracetat, CD20-Antikörpern oder Natalizumab. Vor allem für die Interferone und Glatirameracetat wird vermutet, dass im Säugling nur sehr kleine Dosen des wirksamen Medikaments ankommen und daher das Risiko für Schäden minimal ist. Es gibt aber keine verlässlichen Daten zu dieser Frage.

Empfehlung

Letztendlich **sollte** die Entscheidung über einen Immuntherapiebeginn davon abhängig gemacht werden, wie viel Krankheitsaktivität eine Patientin vor und nach der Schwangerschaft hat bzw. hatte. Ausschließliches Stillen bei Frauen, die keine Immuntherapie erhalten, **sollte** unterstützt werden. (C26)

Gegebenenfalls bedeutet die Entscheidung für eine Immuntherapie, dass einer Frau geraten werden muss, abzustillen. Lediglich der Einsatz von Interferonen und Glatirameracetat kann nach Risiko-Nutzen-Abwägung auch während der Stillzeit erwogen werden. (C27)

Eine Schubtherapie mittels Kortisonstoßtherapie kann glücklicherweise ohne größere Risiken für das Kind durchgeführt werden, da nur ein Bruchteil des Kortisons über die Muttermilch an das Kind übertritt.

Empfehlung

Schübe **können** in der Stillzeit mit einer Kortisonstoßtherapie behandelt werden. Um die Konzentration noch weiter zu verringern, kann eine Stillpause von ein bis vier Stunden nach Kortisonstoßtherapie gemacht werden. Das Stillen sollte deshalb nicht beendet werden. (C28)

Kann bei MS-Patientinnen eine Kinderwunschbehandlung durchgeführt werden?

Empfehlung

In einer Übersichtsarbeit mit Sammlung von Einzelfallberichten zum Thema wird eine erhöhte Schubrate nach Kinderwunschbehandlungen beschrieben. Frauen mit MS **sollten** vor einer solchen Behandlung über dieses Risiko aufgeklärt werden. (C29)



ge, ob Menschen über 50 einen Nutzen von einer Immuntherapie haben, also derzeit nicht sicher beantworten, sodass allein das Alter kein Grund ist, eine MS nicht zu therapieren.

Empfehlung

Allein die Tatsache, dass jemand bei Erstdiagnose älter als 55 ist, **soll** nicht dazu führen, dass eine **aktive** MS nicht behandelt wird. Bei der Auswahl der Immuntherapie **sollten** aber insbesondere Vorerkrankungen berücksichtigt werden und es **soll** besonders auf Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten geachtet und eine regelmäßige Überwachung vereinbart werden. (C31, C32, C33)

11. MS bei Menschen über 50

Das typische Erkrankungsalter für MS liegt zwischen 20 und 40 Jahren. Fünf bis zehn Prozent der Menschen sind bei Erstdiagnose aber über 50 Jahre alt. Menschen, die so spät MS entwickeln, unterscheiden sich in einigen Punkten vom typischen Bild: Sie sind häufiger männlich,³¹ haben eher eine primär progrediente MS und bekommen schneller eine anhaltende Gehstörung.

Was gilt es bei MS-Diagnose und -Therapie ab dem 50. Lebensjahr zu beachten?

Empfehlung

Mit zunehmendem Alter werden Erkrankungen häufiger, die ganz ähnliche Beschwerden machen können wie MS, z.B. Schlaganfälle. Bei Menschen ab 50 Jahren **soll** daher besonders an die Möglichkeit anderer Erkrankungen, besonders des Herz-Kreislauf-Systems, gedacht werden. (C30)

Da an den Zulassungsstudien meist nur sehr wenig Menschen über 55 (und praktisch keine über 65) Jahren teilnehmen, sind die Erkenntnisse zur Wirksamkeit in diesem Alter spärlich. Es scheint jedoch so, dass Immuntherapien bei Menschen mit MS, die über 50 Jahre alt sind, deutlich weniger wirken. Wenn ältere MS-Patient*innen eine bestehende Immuntherapie beenden, kommt es laut Studienlage nur selten zum Auftreten von Schüben. Möglicherweise nimmt jedoch bei Menschen, die ihre Immuntherapie beendet haben, die Behinderung rascher zu. Letztendlich lässt sich die Fra-

³¹ Auch bei der späten MS sind mehr Frauen als Männer vertreten – aber während bei einer MS-Diagnose im jungen Alter Frauen dreimal so häufig betroffen sind, sind es bei den über 50-jährigen bei Erstdiagnose „nur“ doppelt so viele Frauen wie Männer.



12. MS bei Kindern

Drei bis sieben Prozent aller MS-Patient*innen erkranken vor dem 18. Lebensjahr. Eine kindliche MS unterscheidet sich in einige Punkten vom Normalfall:

- Erster Schub häufiger mit mehreren Symptomen (Beschwerden) gleichzeitig
- Häufiger Funktionsstörungen des gesamten Gehirns („Encephalopathien“)
- Mehr Schübe in den ersten sechs Erkrankungsjahren
- Höhere Anzahl an MS-Läsionen im MRT
- Längere Dauer bis zum Erreichen einer stärkeren Behinderung
- Primär progrediente Verläufe sind extrem selten.

Was gilt es bei der MS-Diagnose und Therapie bei Kindern zu beachten?

Für die Diagnose einer MS gelten die gleichen Regeln wie für Erwachsene. Allerdings muss man bei der Abklärung an andere Erkrankungen denken als bei Erwachsenen (z.B. Stoffwechselerkrankungen).

Wie wird ein Schub bei Kindern behandelt?

Empfehlung

Ein Schub **soll** bei Kindern ganz ähnlich behandelt werden wie bei Erwachsenen: Dabei wird das Kortison jedoch nach Körpergewicht dosiert (20mg Methylprednisolon pro Kilogramm Körpergewicht, maximal 1000mg pro Tag für 3 bis 5 Tage). (C34)

Welche Medikamente sind bei Kindern zugelassen?

Für eine Immuntherapie bei Kindern sind offiziell Interferone (je nach Präparat ab dem zweiten, zehnten bzw. 16. Lebensjahr³²), Glatirameracetat (ab dem zwölften Lebensjahr), Fingolimod (nur für Kinder ab zehn Jahren mit hochaktivem Verlauf, s.u.) sowie Teriflunomid (ab dem zehnten Lebensjahr) zugelassen.

Empfehlung

Bei Kindern mit einer leichten oder mittelschweren schubförmigen MS **sollen** zunächst Interferone oder Glatirameracetat eingesetzt werden. Bei Kindern ab zehn Jahren, die trotz dieser Immuntherapien einen aktiven Krankheitsverlauf haben, **sollte** ein Wechsel zu Fingolimod erfolgen. Fingolimod **kann** auch als erste Immuntherapie angewendet werden, wenn Kinder, die älter als zehn Jahre alt sind, eine rasch fortschreitende schubförmige MS haben. (C35, C36, C37)

Für die Interferone, Glatirameracetat, Natalizumab und Rituximab gibt es kleinere, methodisch nicht sehr gute Studien, die eine gewissen Wirksamkeit feststellen konnten. Fingolimod und Teriflunomid wurden in methodisch besseren Studien untersucht. Aktuell finden Studien mit Dimethylfumarat bei Kindern statt, die Ergebnisse werden in Kürze erwartet.

³² Eine Zulassung bei Kindern ab zwei Jahren liegt nur für Rebif® (IFN-β1a) vor. Betaferon® und Extavia® (IFN-β1b) können Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren gegeben werden, Avonex® (IFN-β1a) ab 16 Jahren. Plegridy® soll unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

13. Ihre Rechte als Patientin und Patient

Wir möchten Sie ermutigen, aktiv an medizinischen Entscheidungen teilzunehmen! Dabei ist es wichtig, dass Sie wissen, welche Rechte Sie haben.

Sie haben das Recht³³ auf

- freie Arztwahl
- neutrale Informationen
- umfassende Aufklärung durch die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt
- Schutz der Privatsphäre
- Selbstbestimmung (einschließlich des Rechts auf „Nicht wissen wollen“ und des Rechts, eine Behandlung abzulehnen)
- Beschwerde.

Darüber hinaus haben Sie das Recht auf

- eine qualitativ angemessene und lückenlose Versorgung
- eine sachgerechte Organisation und Dokumentation der Untersuchung
- Einsichtnahme in die Befunde (zum Beispiel MRT-Aufnahmen, Arztbriefe; Sie können sich Kopien anfertigen lassen)
- eine Zweitmeinung (es ist empfehlenswert, vorher mit Ihrer Krankenkasse zu klären, ob sie die Kosten übernimmt)
- umfangreiche Information im Falle von Behandlungsfehlern.

Wenn Sie vermuten, dass bei Ihnen oder Angehörigen ein Behandlungsfehler aufgetreten ist, gibt es zuständige Ansprechpartner an der Landesärztekammer Ihres Bundeslandes. Die Adressen finden Sie z.B. in dem Wegweiser „Gutachterkommissionen und Schlichtungsstellen“ der Bundesärztekammer:

www.bundesaerztekammer.de/patienten/gutachterkommissionen-schlichtungsstellen/

³³ Quelle: www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Patientenleitlinien/Patientenleitlinie_Bauchspeicheldruese_1960011.pdf

Auch Ihre Krankenkasse ist ein möglicher Ansprechpartner: Diese können über den medizinischen Dienst der Krankenkassen (MDK) auf Behandlungsfehler spezialisierte Gutachter beauftragen.

Auf der Internetseite der Bundesärztekammer finden Sie weitere Informationen über die Rechte als Patient:

www.bundesaerztekammer.de/patienten/patientenrechte

Ebenso finden Sie wertvolle Informationen zu Ihren Rechten auf der Website des Bundesgesundheitsministeriums:

<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/publikationen/details/ratgeber-fuer-patientenrechte.html>

Und auch auf der Seite der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) (unter „Shop“) können Sie kostenfrei Broschüren zu den Themen Krankenversicherungsrecht sowie (Schwer-)Behindertenrecht für Menschen mit MS bestellen:

www.dmsg.de/service/shop

Zuletzt sind Ihre Rechte auch im neuen Patientenrechtegesetz verbrieft. Die wichtigsten Informationen finden Sie unter:

www.patientenbeauftragte.de/patientenrechte-seite

Zweitmeinung

Wenn bei Ihnen eine MS vermutet wird, es jedoch Unsicherheiten gibt, kann es sinnvoll sein, sich eine Zweitmeinung einzuholen. Dies ist Ihr gutes Recht! Viele Behandler*innen begrüßen diese Initiative sogar, da es allen Beteiligten mehr Sicherheit geben kann. Sinnvoll ist es, sich an eine Ärztin oder einen Arzt mit viel Erfahrung im Bereich MS zu wenden. Eine Liste mit spezialisierten Zentren für MS finden Sie z.B. auf der Seite der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) unter:

www.dmsg.de/service/kliniken-und-praxen

14. Hilfreiche Adressen und Ansprechpartner

Patient*innenorganisationen, Selbsthilfe und Beratungsstellen

Deutsche Gesellschaft für Multiple Sklerose (DMSG)

Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e.V.

Krausenstr. 50

30171 Hannover

Telefon: 0511/ 9 68 34 0

Telefax: 0511/ 9 68 34 50

E-Mail: dmsg@dmsg.de

Internet: www.dmsg.de

Die Deutsche MS Gesellschaft ist eine Selbsthilfeorganisation für Menschen mit MS, die eine Vielzahl von Hilfsangeboten für MS-Betroffene anbietet. Es gibt einen Bundesverband sowie in jedem Bundesland Landesverbände (s.u.).

DMSG-Landesverbände

Baden-Württemberg

AMSEL, Aktion Multiple Sklerose Erkrankter,
Landesverband der DMSG in Baden-Württemberg e.V.

Regenstr.18

70195 Stuttgart

Telefon: 0711/ 6 97 86 0

Telefax: 0711/ 6 97 86 99

E-Mail: info@amsel.de

Internet: www.amsel.de

Bayern

DMSG Landesverband Bayern e.V.

St.-Jakobs-Platz 12

80331 München

Telefon: 089 / 23 66 41 0

Telefax: 089 / 23 66 41 33

E-Mail: dmsg@dmsg-bayern.de

Internet: www.dmsg-bayern.de

Berlin

DMSG Landesverband Berlin e.V.

Aachener Str. 16

10713 Berlin

Telefon: 030 / 313 06 47

Telefax: 030 / 312 66 04

E-Mail: info@dmsg-berlin.de

Internet: www.dmsg-berlin.de/de/start

Brandenburg

DMSG Landesverband Brandenburg e.V.

Jägerstraße 18

14467 Potsdam

Telefon: 0331 / 29 26 76

Telefax: 0331 / 280 01 46

E-Mail: info@dmsg-brandenburg.de

Internet: www.dmsg-brandenburg.de

Bremen

DMSG Landesverband Bremen e.V.

Brucknerstr. 13

28359 Bremen

Telefon: 0421 / 32 66 19

Telefax: 0421 / 32 40 92

E-Mail: DMSG-Bremen@dmsg.de

Internet: www.dmsg-bremen.de

Hamburg

DMSG Landesverband Hamburg e.V.

Eppendorfer Weg 154-156

20253 Hamburg

Telefon: 040 / 422 44 33

Telefax: 040 / 422 44 40

E-Mail: info@dmsg-hamburg.de

Internet: www.dmsg-hamburg.de

Hessen

DMSG Landesverband Hessen e.V.
Wittelsbacherallee 86
60385 Frankfurt am Main
Telefon: 069/ 40 58 98 0
Telefax: 069/ 40 58 98 40
E-Mail: dmsg@dmsg-hessen.de
Internet: www.dmsg-hessen.de

Mecklenburg-Vorpommern

DMSG Landesverband Mecklenburg-Vorpommern e.V.
Kieler Str. 26a
19057 Schwerin
Telefon: 0385 / 39 22 02 2
Telefax: 0385 / 39 41 13 9
E-Mail: ms@dmsg-mv.de
Internet: www.dmsg-mv.de

Niedersachsen

DMSG Landesverband Niedersachsen e.V.
Engelbosteler Damm 104
30167 Hannover
Telefon: 0511 / 703 33 8
Telefax: 0511 / 708 98 1
E-Mail: info@dmsg-niedersachsen.de
Internet: www.dmsg-niedersachsen.de

Nordrhein-Westfalen

DMSG Landesverband Nordrhein-Westfalen e.V.
Sonnenstr. 14
40227 Düsseldorf
Telefon: 0211 / 933 04 0
Telefax: 0211 / 312 01 9
E-Mail: post@dmsg-nrw.de
Internet: dmsg-nrw.de

Rheinland-Pfalz

DMSG Landesverband Rheinland-Pfalz e.V.
Hindenburgstr. 32
55118 Mainz
Telefon: 06131 / 604 70 4
Telefax: 06131 / 604 93 0
E-Mail: info@dmsg-rlp.de
Internet: www.dmsg-rlp.de

Saarland

DMSG Landesverband Saarland e.V.
Lessingstr. 7
66121 Saarbrücken
Telefon: 0681 / 379 10 0
Telefax: 0681 / 379 10 16
E-Mail: Info@DMSG-Saarland.de
Internet: www.dmsg-saarland.de

Sachsen

DMSG Landesverband Sachsen e.V.
Fiedlerstraße 4
01307 Dresden
Telefon: 0351 / 658 88 75
Telefax: 0351 / 658 88 79
E-Mail: DMSG-Sachsen@dmsg.de
Internet: www.dmsg-sachsen.org

Sachsen-Anhalt

DMSG Landesverband Sachsen-Anhalt e.V.
Harz 22
06108 Halle
Telefon: 0345 / 202 98 31
Telefax: 0345 / 202 98 36
E-Mail: dmsg-sa@dmsg.de
Internet: www.dmsg-sachsen-anhalt.de

Schleswig-Holstein

DMSG Landesverband Schleswig-Holstein e.V.
Beselerallee 67
24105 Kiel
Telefon: 0431 / 560 15 0
Telefax: 0431 / 560 15 20
E-Mail: DMSG-Schleswig-Holstein@dmsg.de
Internet: www.dmsg-sh.de

Thüringen

DMSG Landesverband Thüringen e.V.
Moskauer Platz 15
99091 Erfurt
Telefon: 0361 / 710 04 60
Telefax: 0361 / 710 04 61
E-Mail: info@dmsg-thueringen.de
Internet: www.dmsg-thueringen.de

MS Stiftung Trier
Deworastr. 18
54290 Trier
E-Mail: post@ms-stiftung-trier.de
Internet: www.ms-stiftung-trier.de

Weitere Adressen

Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose

Universitätsklinikum Münster
Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie
ICB, Mendelstr. 7
48149 Münster
Telefon: 0251 / 833 54 47
Telefax: 0251 / 980 28 12
E-Mail: info@kkn-ms.de
Internet: www.kompetenznetz-multiplesklerose.de

Das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) ist ein interdisziplinäres deutschlandweites Forschungsnetzwerk, das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) initiiert wurden. Ziel ist es, Forscher zusammenzubringen, um die Patient*innenversorgung zu verbessern. Das KKNMS hat unter anderem ein Handbuch mit Richtlinien zur Anwendung der Immuntherapien für Ärztinnen und Ärzte erstellt.

Stiftung Lebensnerv - Stiftung zur Förderung der psychosomatischen MS-Forschung

Liebstöckelweg 14
13503 Berlin
Telefon: 030 / 436 35 42
Fax: 030 / 436 44 42
E-Mail: info@lebensnerv.de
Internet: www.lebensnerv.de

„Die Stiftung LEBENSNERV verbindet eine ganzheitliche Sicht der Krankheit MS und MS-betroffener Menschen mit der Philosophie der Selbstbestimmt-Leben-Bewegung. ... In diesem Sinne will LEBENSNERV Menschen, die mit MS leben, anregen, ihr Leben mit der Erkrankung und nicht gegen die Erkrankung eigenverantwortlich und aktiv zu gestalten.“

Interessenvertretung Selbstbestimmt Leben e.V.

Leipziger Straße 61
Berlin 10117
Telefon: 030 / 405 71 40 9
Fax: 030 / 310 11 25 1
E-Mail: info@isl-ev.de
Internet: www.isl-ev.de

Die "Interessenvertretung Selbstbestimmt Leben in Deutschland e.V. - ISL" ist die Dachorganisation der Zentren für Selbstbestimmtes Leben behinderter Menschen, wurde von behinderten Frauen und Männern gegründet und widmet sich dem selbstbestimmten Leben mit Behinderung.

Medizinische Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V.
Reinhardtstr. 27 C
D-10117 Berlin
Telefon: 030 / 531 43 79 30
Telefax: 030 / 531 43 79 39
E-Mail: info@dgn.org
Internet: www.dgn.org

An der medizinischen Originalleitlinie, die die Grundlage dieser Leitlinie für Patientinnen und Patienten darstellt und die von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie herausgegeben wird, haben neben dieser Expert*innen der folgenden medizinischen Fachgesellschaften, Verbände und Organisationen mitgearbeitet:

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)

15. Wenn Sie mehr zum Thema lesen möchten

DECIMS-Wiki

Das DECIMS-Wiki ist ein Nachschlagewerk (Wiki) zu den Immuntherapien bei MS. Es ist im Rahmen des Projektes „Decision coaching in Multiple Sclerosis“ entwickelt worden, das durch das Krankheitsbezogene Kompetenznetz MS (KKNMS) und damit das Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert wurde. Das Projekt steht unter der Leitung von Prof. C. Heesen, Institut für Neuroimmunologie und Multiple Sklerose am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE). Mittlerweile ist es aktualisiert und mit den Inhalten der Patient*innenhandbücher zu den Immuntherapien von KKNMS und dem Bundesverband der Selbsthilfe (DMSG) abgestimmt.

<http://www.wiki2.kkn-ms.de>

Deutschsprachiges Multiple Sklerose und Kinderwunsch Register (DMSKW)

Beim DMSKW können sich Schwangere mit MS registrieren lassen, um mitzuhelfen, Informationen zur Schwangerschaft bei MS zu sammeln. Während und nach der Schwangerschaft werden sie von Wissenschaftler*innen angerufen und zu Vorerkrankungen, Medikamenten, der Schwangerschaft und der Geburt befragt. Auf der Website finden Sie auch weiteren Informationen zum Thema sowie Hinweise zu Informationsveranstaltungen.

www.ms-und-kinderwunsch.de

Immuntherapien der schubförmigen Multiplen Sklerose 2021

Die Broschüre „Immuntherapien der schubförmigen Multiple Sklerose 2021“ der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf liefert einen groben Überblick über die Wirkungen und Nebenwirkungen der Immuntherapien bei MS.

<https://www.uke.de/kliniken-institute/kliniken/neurologie/sprechstunden-tageskliniken/ms-schulungsprogramme.html>

Patient*innenhandbücher zu den Immuntherapien

Die Patient*innenhandbücher zu den Immuntherapien, die Sie über die Website der DMSG downloaden oder bestellen können, liefern frei zugängliche, leicht verständliche, neutrale und wissenschaftlich fundierte Informationen über Wirksamkeit und Nebenwirkungen der Immuntherapien sowie notwendige Untersuchungen vor Erstgabe.

<https://www.dmsg.de/multiple-sklerose/ms-behandeln/patientenhandbuecher>

16. Glossar

Beobachtungsstudien: Beobachtungsstudien sind Studien, bei denen die Wissenschaftler*innen Teilnehmer*innen – wie der Name schon sagt – nur beobachten. Die Teilnehmenden erhalten also keine besondere Behandlung, d.h. keine Studienmedikamente oder -eingriffe, sondern leben ihr Leben einfach so wie sonst auch. Sie füllen aber z.B. Fragebögen zu ihren Lebensgewohnheiten oder ihrem Gesundheitszustand aus oder kommen zu Untersuchungen – auf diese Weise werden Informationen zu ihrer Erkrankung gesammelt. Damit können verschiedene Fragestellungen untersucht werden, z.B. die Wirkung von Medikamenten, Rauchen, Sport, Geschlecht, Alter, ... auf eine Erkrankung. Die Befragungen oder (Auswertung von) Untersuchungen können dabei rückwirkend (retrospektive Studie), zu einem einzelnen Zeitpunkt (Querschnittstudie) oder im Verlauf des Lebens/der Erkrankung (prospektive Studie) erfolgen. Diese Studien sind viel weniger aufwendig als randomisiert kontrollierten Studien, ihre Erkenntnisse sind dafür aber auch nicht so sicher. Denn während in der randomisiert kontrollierten Studien genau darauf geachtet wird, dass Effekte durch das Studienmedikament/-eingriff/... verursacht werden, können Veränderungen bei Beobachtungsstudien auch zufällig oder durch einen anderen Faktor verursacht werden.

Blut-Hirn-Schranke: Grundsätzlich ist das Gehirn durch die Blut-Hirn-Schranke vor Bestandteilen aus dem Blut, z.B. Erregern, geschützt. Bei MS kann diese Barriere wahrscheinlich durch einen Entzündungsreaktion teilweise durchlässig werden, so dass Blutbestandteile ins Hirngewebe eindringen können. Eine Störung der Blut-Hirn-Schranke kann im MRT durch eine Kontrastmittelgabe sichtbar gemacht werden – in diesem Fall nehmen MS-Läsionen Kontrastmittel auf, man spricht dann von einem „aktiven“ Herd.

Diagnosekriterien der schubförmigen MS: Damit die Diagnose einer MS einheitlich und sicher ist, haben Expert*innen sogenannte Diagnosekriterien erstellt. Sie wurden in den vergangenen Jahrzehnten mehrfach überarbeitet. Die aktuell geltenden Diagnosekriterien stammen aus dem Jahr 2017 und heißen McDonald-Kriterien. Für die Diagnose einer schubförmigen MS werden die folgenden Kriterien berücksichtigt:

- Schub/Schübe
- Auffällige/r Befund/e in der ärztlichen Untersuchung (in den Diagnosekriterien wird dies als „objektive Läsion“ bezeichnet – nicht zu verwechseln mit der MS-Läsion im MRT; der Begriff wird in diesem Zusammenhang leider doppelt verwendet)
- MRT: räumliche Dissemination
- MRT: zeitliche Dissemination
- Oligoklonale Banden (OKB) im Nervenwasser: ebenfalls ein Marker der zeitlichen Dissemination

Für eine MS-Diagnose müssen aber nicht alle dieser Kriterien vorliegen, stattdessen sind verschie-

dene Kombinationen möglich. Im Kapitel „Diagnosekriterien der schubförmigen MS“ stellen wir Ihnen die häufigsten Kombinationen vor. Falls Sie sich oder Ihre*n Angehörige*n dort nicht wiedergefunden haben, können Sie alle weiteren Konstellationen in der untenstehenden Tabelle nachschauen.

| Zahl der Schübe | Objektive Läsionen (d.h. auffälliger Befund in der neurologischen Untersuchung) | Zusätzlich erforderliche Kriterien |
|-----------------|---|--|
| 2 oder mehr | 2 oder mehr | keine |
| 2 oder mehr | 1 | Weiterer Schub mit anderer, objektiver Läsion oder räumliche Dissemination im MRT (d.h. mind. eine Läsion in zwei der vier MS-typischen Regionen in Hirn und Rückenmark) |
| 1 | 2 oder mehr | Weiterer Schub oder zeitliche Dissemination im MRT (d.h. gleichzeitig alte und neue Läsionen) oder oligoklonale Banden im Nervenwasser |
| 1 | 1 | Räumliche und zeitliche Dissemination |

Dissemination, räumlich und zeitlich: MS ist eine chronische Erkrankung, die verschiedene Bereich des zentralen Nervensystems (ZNS, d.h. des Gehirns und Rückenmarks) befällt. Diese Eigenschaften spiegeln sich in den, für die Diagnose essentiellen Begriffen „räumliche Dissemination“ und „zeitliche Dissemination“ wider. Man könnte dies als Trennung in Raum und Zeit übersetzen (der Begriff „Dissemination“ bedeutet wörtlich übersetzt „Verbreitung“). Die räumliche Dissemination beschreibt also, dass unterschiedliche Regionen des ZNS betroffen sind, die zeitliche Dissemination, und dass ein Fortschreiten der Erkrankung besteht. Dies kann klinisch (d.h. anhand der Beschwerden der/des Betroffenen) oder MRT-gestützt nachgewiesen werden; eine zeitliche Dissemination kann auch durch Befunde im Nervenwasser gezeigt werden.

Räumliche Dissemination:

- Klinischer Nachweis: Es treten Beschwerden in zwei verschiedenen Systemen des ZNS auf, z.B. Doppelbilder und später im Verlauf oder in einem zweiten Schub Gefühlsstörungen des linken Arms. Die „Trennung im Raum“ ist hier bewiesen, weil beide Funktionen in ganz unterschiedlichen Bereichen des Gehirns gesteuert werden.
- MRT-gestützter Nachweis: Die Läsionen liegen in mindestens zwei der folgenden vier Regionen des ZNS:
 - Kortikal/juxtakortikal (in oder an der Grenze zur Hirnrinde)
 - periventrikulär (an die sogenannten Seitenventrikel grenzend)
 - infratentoriell (Kleinhirn und Hirnstamm)
 - spinal (Rückenmark)

Zeitliche Dissemination:

- Klinischer Nachweis: Die zeitliche Dissemination bedeutet, dass mindestens zwei Schübe auftreten müssen oder, im Falle der primär progredienten MS, Beschwerden im Verlauf mindestens eines Jahres stetig zunehmen.
- MRT-gestützter Nachweis: Eine zeitliche Dissemination liegt vor, wenn entweder
 - gleichzeitig alte und neue Läsionen in einem MRT sichtbar sind oder
 - in einem zweiten MRT neue Läsionen auftauchen.
- Nachweis im Nervenwasser: Eine zeitliche Dissemination gilt auch dann als nachgewiesen, wenn sich im Nervenwasser sogenannte oligoklonale Banden (OKB) finden. Knapp zusammengefasst sind OKB Hinweis auf eine chronische Produktion von Antikörpern (Abwehrproteinen) im ZNS.

Evozierte Potentiale: Bei MS kommt es zu einer Schädigung der Nervenscheiden in Gehirn und Rückenmark (Demyelinisierung). Dies hat zur Folge, dass die Nerven ihre Signale langsamer weiterleiten als bei gesunden Menschen. Man kann diese Verlangsamung mit technischen Methoden nachweisen, oft wird dies als „Nervenvermessung“ bezeichnet. Beim Sehnerv werden die „visuell evozierten Potentiale“ (VEPs) bestimmt. Für die zentralen Nervenbahnen, die Empfindungen übertragen werden an Armen und Beinen die „sensibel evozierten Potentiale“ (SEPs) und für Bewegung die „motorisch evozierten Potentiale“ (MEPs) gemessen.

JCV: John-Cunningham-Virus, weit verbreitetes Virus, das bei Menschen mit gesundem Immunsystem in der Regel harmlos ist. Bei Menschen mit Immunschwäche oder bei der Behandlung mit bestimmten Medikamenten, z.B. Natalizumab, kann es die gefährliche Gehirnentzündung PML auslösen. S. auch PML.

Läsion: Bei MS suchen Radiolog*innen auf MRT-Bildern nach Flecken, die als Ausdruck der bei MS auftretenden Entzündung betrachtet werden. Diese Flecken werden Läsionen (lat. für Verletzung) oder Herde genannt. Für eine MS-Diagnose müssen die Kriterien der „räumlichen“ und „zeitlichen Dissemination“ erfüllt sein, das bedeutet, dass die Flecken in Raum und Zeit getrennt sind. Dies ist dann der Fall, wenn sie 1) in ganz bestimmten Regionen von Gehirn und Rückenmark verteilt sind (s. Abb. 2) und, zumindest bei der schubförmigen MS, 2) das Auftreten neuer Läsionen nachgewiesen wird. Dies gelingt entweder, wenn es in einem Folge-MRT mehr Flecken gibt als zuvor oder wenn es in einem MRT gleichzeitig Läsionen gibt, die Kontrastmittel aufnehmen und andere, die dies nicht tun.

Leukopenie: s. Leukozyten.

Leukozyten: Leukozyten sind die weißen Blutkörperchen. Sie finden sich im Blut in einer Menge von 3000 bis 10000 Zellen pro Mikroliter (= μl) und sind vor allem für die Abwehr von Bakterien zuständig. Wenn zu wenig Leukozyten im Blut sind, nennt man dies Leuko(zyto)penie. Unterhalb von 2000 Zellen/ μl steigt das Risiko von Infekten.

Lymphopenie: s. Lymphozyten

Lymphozyten: Lymphozyten sind eine Untergruppe der Leukozyten und vor allem für die Abwehr von Viren verantwortlich. Sie finden sich im Blut in einer Menge von 1000 bis 3000 Zellen pro Mikroliter (= μl). Unterhalb von 1000 Zellen/ μl und besonders unter 500 Zellen/ μl steigt das Risiko von Infekten.

MEPs: s. Evozierte Potentiale

Monoklonale Antikörper: Wenn z. B. Krankheitserreger in den Körper eindringen, produzieren spezialisierte Zellen des Immunsystems Abwehrstoffe gegen diesen Erreger. Diese sogenannten Antikörper binden u. a. an Rezeptoren (d.h. Bindungsstellen) von Zellen. Diese so markierten Zellen werden dann vom Immunsystem abgebaut und aus dem Körper entfernt. Antikörper können aber auch mit biochemischen Methoden künstlich hergestellt werden. Dafür werden im Labor eine Zelle gezüchtet, die Antikörper gegen ein ganz bestimmtes Ziel, z.B. Immunzellen, die bei den Autoimmunprozessen der MS eine Rolle spielen, bilden. Diese Zelle wird dann immer wieder geklont, also identisch vervielfältigt. Auf diese Weise können große Mengen dieser „monoklonalen Antikörper“ (mono: einzeln/allein, Klon: genetisch identisch zu einem anderen Lebewesen) hergestellt werden. Beispiele für monoklonale Antikörper in der MS-Therapie sind z.B. Alemtuzumab, Ocrelizumab und Natalizumab.

MRZ-Reaktion: Bei 90 Prozent aller Menschen mit MS kann im Nervenwasser eine MRZ-Reaktion nachgewiesen werden, das heißt, dass im Zentralen Nervensystem (Gehirn und Rückenmark) Antikörper gegen Masern-, Röteln- und/oder Varizella Zoster-Viren (Windpocken) produziert werden. Die MRZ-Reaktion ist nicht Ausdruck einer anhaltenden Virusinfektion und diese Viren sind auch nicht an der Entstehung einer MS beteiligt. Vielmehr kommt es im Rahmen verschiedener chronisch-entzündlicher Erkrankungen, u.a. MS, zu einer unspezifischen Reaktivierung der Antikörperproduktion. Eine MRZ-Reaktion ist also typisch für eine MS, aber nicht beweisend.

Nocebo-Effekt: Der Nocebo-Effekt beschreibt, dass allein die Erwartung von Nebenwirkungen diese hervorrufen kann.

Off-Label: Einsatz eines Medikaments bei einer Erkrankung, obwohl dies nicht offiziell zu dessen Behandlung zugelassen ist.

Oligoklonale Banden (OKB): Oligoklonale Banden sind Ausdruck einer Produktion von Antikörpern (Abwehrproteinen) im zentralen Nervensystem (ZNS, Gehirn und Rückenmark); sie sind typisch bei Multipler Sklerose. Zum Nachweis von OKB werden Nervenwasser sowie Blut entnommen und enthaltene Antikörper mit technischen Methoden aufbereitet, anhand ihrer Größe aufgetrennt und auf einem bestimmten Papier sichtbar gemacht. Für jede Art von Antikörper entsteht dabei ein Streifen (d.h. eine „Bande“). „Oligoklonal“ bedeutet, dass einige wenige Ursprungszellen eine begrenzte Anzahl unterschiedlicher Antikörper produzieren (im Gegensatz dazu kommt es z.B. bei Krebserkrankungen dazu, dass ein einzelner Zelltyp einen einzigen Antikörper in großen Mengen produziert, was dann als „monoklonal“ bezeichnet wird). Normalerweise gibt es viele verschiedene Antikörper

und von allen etwa die gleiche Menge, die Streifen verteilen sich dann ganz gleichmäßig. Bei bestimmten Immunreaktionen im ZNS, so auch bei der MS, kommt es zu einer vermehrten Produktion einzelner Antikörper. Die entsprechenden Banden werden dann dicker. Nun vergleicht man noch, ob diese einzelnen, dicken Banden auch im Blut zu finden sind. Ist das nicht der Fall, ist klar, dass die Immunreaktion ausschließlich im ZNS und nicht im ganzen Körper stattfindet. Bei MS gelten OKBs als Nachweis einer zeitlichen Dissemination, da ihr Vorhandensein einen chronischen Autoimmunprozess im Nervenwasser beweist.

Placebo: Scheinmedikament

Placebo-Effekt: Der Placebo-Effekt beschreibt, dass allein die Erwartung einer Wirkung (z.B. Abklingen von Kopfschmerzen, wenn eine Zuckerpille, die für eine Kopfschmerztablette gehalten wird) diese hervorrufen kann.

PML: Progressive Multifokale Leukencephalopathie; gefährliche Gehirnentzündung, die durch das John-Cunningham-Virus ausgelöst wird, verschiedene neurologische Störungen verursacht und lebensbedrohlich sein kann.

Randomisiert kontrollierte Studie: Randomisierte kontrollierte Studien stellen den so genannten „Goldstandard“ zur Überprüfung von Nutzen und Schaden eines Medikaments dar. Wenn ein neues Medikament zugelassen werden soll, müssen die Zulassungsstudien nach diesem Konzept erfolgen. Patient*innen werden dabei zufällig auf mindestens zwei Gruppen aufgeteilt, von denen eine Gruppe ein Scheinmedikament (= Placebo) oder eine bereits zugelassene Immuntherapie, die andere das zu testende Medikament erhält. Die Teilnehmenden wissen dabei nicht, in welcher Gruppe sie sich befinden. Durch diese Verblindung kann der „nackte“ Effekt des Medikaments und seine Nebenwirkungen am besten beurteilt werden.

Rebound: Beim Rebound-Phänomen kommt es nach der Beendigung einer Immuntherapie, d.h., wenn dessen hemmende Wirkung wegfällt, zu einem verstärkten Einstrom von Entzündungszellen ins Nervensystem. Ein Rebound kann ein Wiederaufflammen von MS-Krankheitsaktivität verursachen, die über die Aktivität vor Therapiebeginn hinausgeht.

Registerstudien: Registerstudien gehören prinzipiell zu den Beobachtungsstudien. Register sind Datenbanken, in denen Daten von Patient*innen (natürlich nach deren Zustimmung) in anonymisierter oder pseudonymisierter Form (d.h. mit Codenamen) für spätere Auswertungen gespeichert werden. Wissenschaftler*innen können diese Daten dann für unterschiedliche Fragestellungen auswerten. Mit Hilfe von Registern können Erfahrungswerte z.B. zu Medikamenten aus dem Alltag gesammelt werden, z.B. zu Nebenwirkungen, Therapiekosten, Lebensqualität, u.a.. Erkenntnisse aus Registerstudien sind aber nicht so sicher wie die aus randomisiert kontrollierten Studien. Denn während in letzteren genau darauf geachtet wird, dass Effekte durch das Studienmedikament/-eingriff/... verursacht werden, können Veränderungen bei Registerstudien auch zufällig oder durch einen anderen Faktor verursacht werden.

Risikoreduktion, relative und absolute: Die „Risikoreduktion“ gibt an, wie sehr eine Therapie das Risiko für ein bestimmtes Ereignis senkt, d.h. bei MS wie gut eine Immuntherapie das Auftreten eines Schubs verhindern kann. Dabei gibt es zwei Arten, die zu berichten: die absolute und die relative Risikoreduktion. Die absolute Risikoreduktion (ARR) gibt an, wie viele Patienten einen tatsächlichen Nutzen von der Therapie haben. Hierbei werden alle Studienteilnehmer in die Berechnung einbezogen, ob mit Ereignis (z. B. Schub) oder ohne Ereignis (z. B. schubfreie Patienten). Wenn zum Beispiel 4 von 100 Patient*innen in der Verum-Gruppe einer Studie einen Schub haben und 5 von 100 in der entsprechenden Kontrollgruppe, dann ist die absolute Risikoreduktion bzw. der absolute Nutzen $5 - 4$ von 100, also 1 von 100 bzw. 1 %. Die relative Risikoreduktion (RRR) gibt den Nutzen von Studienteilnehmer*innen mit einer Therapie, bei denen das untersuchte Ereignis (z. B. Schübe) auftrat, im Vergleich zur Kontrollgruppe (z. B. Placebo) an. Zum Beispiel haben 5 von 100 Patienten in der Kontrollgruppe Schübe, aber mit einem Medikament nur 4 von 100. Dann entspricht die relative Risikoreduktion der Differenz, also $5 - 4 = 1$, aber nicht bezogen auf 100, sondern auf die 5 Patienten mit Schüben in der Kontrollgruppe. Damit ist die relative Risikoreduktion bzw. der relative Nutzen 1 von 5, oder auf 100 umgerechnet: 20 von 100, also 20 %. Beide Begriffe beschreiben also den gleichen Sachverhalt – bloß auf einer andere Weise. Die relative Risikoreduktion klingt dabei viel beeindruckender. Man sollte sich aber immer anschauen, wie häufig das untersuchte Ereignis ist – denn je seltener das Ereignis ist, das durch ein Medikament verhindert wird, desto geringer wird der absolute Nutzen. Wenn durchschnittlich 2 von 100 Menschen einen Schub haben, durch ein Medikament aber nur noch einer, dann ist (wie oben beschrieben) die absolute Risikoreduktion 1%, die relative Risikoreduktion 50%. Wenn durchschnittlich nur 2 von 10 000 Menschen einen Schub haben, durch ein Medikament aber nur noch einer, dann ist die absolute Risikoreduktion nur 0,01 %, die relative Risikoreduktion bleibt trotzdem 50 %.

Schub: Ein Schub ist definiert als das Auftreten neurologischer Beschwerden (z.B. Gefühlsstörungen, Lähmungen, Sehstörungen oder Probleme beim Wasserlassen) die mindestens 24 Stunden lang anhalten. Häufig bilden sich diese Beschwerden nach einigen Wochen ganz oder teilweise zurück. Infektionen oder eine Erhöhung der Körpertemperatur (z.B. Fieber) können bei Menschen mit MS zu einer vorübergehenden Verschlechterung neurologischer Beschwerden führen – dann kann es sich auch um einen „Pseudo-Schub“ handeln, insbesondere wenn die Beschwerden mit Abklingen der Infektionszeichen wieder zurückgehen. Zusätzlich müssen zwischen zwei Schüben mindestens 30 Tage liegen, sonst gelten die Beschwerden als Teil ein- und desselben Schubs. Es gibt aber auch Schübe, die in rascher Abfolge aufeinander folgen (sog. „Schub-Cluster“), hier lassen sich die einzelnen Schübe nicht immer voneinander trennen.

SEPs: s. Evozierte Potentiale

VEPs: s. Evozierte Potentiale

Verum-Gruppe: Teilnehmende einer wissenschaftlichen, die das zu untersuchende Medikament oder Verfahren erhalten, im Gegensatz dazu erhalten die Teilnehmenden der Kontroll-Gruppe ein Scheinmedikament oder eine bereits zugelassene Therapie.

17. Feedback zur Leitlinie für Patientinnen und Patienten

Helfen Sie uns, die Leitlinie für Patientinnen und Patienten zu verbessern. Wir freuen uns über Kritik, Lob oder Kommentare. Trennen Sie dieses Blatt ab und senden es an:

Deutsche Hirnstiftung e.V. | Reinhardtstr. 27 C | 10117 Berlin

Wie sind Sie auf die Leitlinie für Patientinnen und Patienten „Multiple Sklerose“ aufmerksam geworden?

- Im Internet, und zwar:
- Gedruckte Werbeanzeige/Newsletter, und zwar:
- Organisation, und zwar:
- Behandelnde Ärztin/Arzt
- Apothekerin/Ihr Apotheker
- Sonstiges, bitte näher bezeichnen:

Was hat Ihnen an dieser Leitlinie für Patientinnen und Patienten gefallen?

.....

.....

Was hat Ihnen an dieser Leitlinie für Patientinnen und Patienten nicht gefallen?

.....

.....

Welche Ihrer Fragen wurden in dieser Leitlinie für Patientinnen und Patienten nicht beantwortet?

.....

.....

Vielen Dank für Ihre Hilfe!