AWMF-Registernummer: 030/050

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD) und MOG-IgG-assoziierten Erkrankung (MOGAD)

Entwicklungsstufe: S2k
4. Aktualisierung als Living Guideline 2025

Federführend: **Prof. Dr. Bernhard Hemmer, München**
Dr. Klaus Gehring, Itzehoe

Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

DGN Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

DGN Deutsche Gesellschaft für Neurologie

BDN Berufsverband Deutscher Neurologen

BVDN

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.
Wissenschaftliche Fachgesellschaft seit 1885

DGEW
Deutsche Gesellschaft für Ergotherapiewissenschaft e.V.

DGKJ
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.

DGNR
Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie e.V.

DGiNR
Deutsche Gesellschaft für interdisziplinäre Neurorehabilitation e.V.

dgppn
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V.

Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.

DMGP
Deutschsprachige Medizinische Gesellschaft für Paraplegiologie

dmsg Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V.

DVE
Deutscher Verband Ergotherapie

Gesellschaft für Neuropädiatrie

ISL
Selbstbestimmt Leben.

NEMOS
Neuromyelitis optica Studiengruppe

NeurologyFirst

ÖGN

PHYSIO DEUTSCHLAND

Swiss Neurological Society
Schweizerische Neurologische Gesellschaft
Société Suisse de Neurologie
Società Svizzera di Neurologia

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

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

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

Living Guideline – Version 9.0

Überarbeitung Stand: 22.02.2026
Gültig vom 27.04.2026 bis 21.02.2027 (Aktualisierung erfolgt ca. einmal jährlich, bei Bedarf auch eher)
Kapitel: Entzündliche und erregerbedingte Krankheiten

Zitierhinweis

Hemmer B., Gehring K. et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD) und MOG-IgG-assoziierten Erkrankung (MOGAD), S2k-Leitlinie, 2026, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

Korrespondenz
hemmer@tum.de
gehring@neurologie-itzehoe.de

Im Internet
www.dgn.org
www.awmf.org

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V.

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

- Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG-SSN)
- Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN)
- Berufsverband Deutscher Neurologen (BDN) e. V.
- Berufsverband Deutscher Nervenärzte (BVDN) e. V.
- Deutsche Gesellschaft für Ergotherapiewissenschaft (DGEW) e. V.
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e. V.
- Deutsche Gesellschaft für interdisziplinäre Neurorehabilitation (DGiNR) e. V.
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) e. V.
- Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR) e. V.
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) e. V.
- Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) e. V.
- Deutschsprachige Gesellschaft für Paraplegiologie (DMGP) e. V.
- Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) Bundesverband e. V.
- Deutscher Verband Ergotherapie (DVE) e.V.
- Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) e. V.
- Interessenvertretung Selbstbestimmt Leben (ISL) e. V.
- NeurologyFirst, unabhängige Initiative von Neurologen
- Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS)
- Physio Deutschland - Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e. V.

Leitlinienkoordination

Prof. Dr. Bernhard Hemmer (federführend)
TUM Universitätsklinikum
Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Ismaninger Str. 22
81675 München

Dr. Klaus Gehring
Neurozentrum am Klosterforst GmbH
Hanseatenplatz 1
25524 Itzehoe

Prof. Dr. Achim Berthele (Leitliniensekretariat)
TUM Universitätsklinikum
Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Ismaninger Str. 22
81675 München

Editorial Office der DGN

Katja Ziegler / Sonja van Eys

Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V.
Budapester Str. 7/9
10787 Berlin

Leitliniengruppe

- Bayas, Prof. Dr. Antonios (Steuerungsgruppe)
- Christe, Katharina (Mandatsträgerin des DVE und der DGEW)
- Dettmers, Prof. Dr. Christian (Mandatsträger der DGiNR (Neurorehabilitation))
- Domurath, Dr. Burkhard (Mandatsträger AK Neuro-Urologie der DMGP)
- Ebert, Juliane (Mandatsträgerin des DVE und der DGEW)
- Faßhauer, Dr. Edeltraud (Mandatsträgerin der DMSG) (Patientenvertreterin)
- Flachenecker, Prof. Dr. Peter (Mandatsträger der DMSG)
- Gärtner, Prof. Dr. Jutta (Mandatsträgerin der DGKJ)
- Gehring, Dr. Klaus (Mandatsträger des BVDN) (Koordinator)
- Hasanbasic, Dzenita (Vertreterin *Junge Neurologie* der DGN) (Steuerungsgruppe)
- Heesen, Prof. Dr. Christoph
- Hegen, PD Dr. Harald (Mandatsträger der ÖGN) (Steuerungsgruppe)
- Hemmer, Prof. Dr. Bernhard (Koordinator)
- Henze, Prof. Dr. Thomas
- Huppke, Prof. Dr. Peter (Mandatsträger der DGKJ)
- Kana, Dr. med. Dr. sci. nat. Veronika (Mandatsträgerin der SNG-SSN)
- Khalil, Prof. Dr. Michael (Mandatsträger der ÖGN)
- Kirschner-Hermanns, Prof. Dr. Ruth (Mandatsträgerin der DGU)
- Korn, Prof. Dr. Thomas
- Kümpfel, Prof. Dr. Tania (Mandatsträgerin der NEMOS)
- Lamprecht, Sabine (Mandatsträgerin der ZVK)
- Meier, Dr. Uwe (Mandatsträger des BDN)
- Meyer zu Hörste, Prof. Dr. Gerd
- Oertel, Prof. Dr. Frederike Cosima (Vertreterin *Junge Neurologie* der DGN)
- Pot, Prof. Dr. Caroline (Mandatsträgerin der SNG-SSN)

- Priller, Prof. Dr. Josef (Mandatsträger der DGPPN)
- Pröbstel, Prof. Dr. Anne-Katrin
- Rostasy, Prof. Dr. Kevin (Mandatsträger der GNP)
- Salmen, PD Dr. Anke (Steuerungsgruppe)
- Scheiderbauer, Dr. Jutta (Mandatsträgerin der ISL) (Patientenvertreterin) (Steuerungsgruppe)
- Schmidt, Prof. Dr. Markus (Mandatsträger der DGGG)
- Stark, Prof. Dr. Erwin (Mandatsträger NeurologyFirst) (Steuerungsgruppe)
- Trebst, Prof. Dr. Corinna (Mandatsträgerin der NEMOS)
- Trollmann, Prof. Dr. Regine (Mandatsträgerin der GNP)
- Warnke, Prof. Dr. Clemens (Steuerungsgruppe)
- Wattjes, Prof. Dr. Mike (Mandatsträger der DGNR (Neuroradiologie))
- Wiestler, Prof. Dr. Benedikt (Mandatsträger der DGNR (Neuroradiologie))
- Wildemann, Prof. Dr. Brigitte (Mandatsträgerin der NEMOS)
- Zimmermann, Prof. Dr. Uwe (Mandatsträger der DGU)

Danksagung

Abbildungen in dieser Leitlinie: Gunther Fuchs, Bad König; Achim Berthele
Ökotrophologische Beratung: Dr. rer. biol. hum. Dr. Karin Riemann-Lorenz, Hamburg

Die Empfehlungen dieser Leitlinie sind dreistufig graduiert (gemäß AWMF-Regelwerk 2.2 vom 22.05.2025):

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

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

Inhalt

Einführung ... 11
I. Begründung für die Notwendigkeit einer Leitlinie ... 11
II. Ziele der Leitlinie ... 11
III. Betroffenenzielgruppe ... 12
IV. Versorgungsbereich ... 12
V. Adressaten und Adressatinnen der Leitlinie ... 12
VI. Was ist neu? ... 12
VII. Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick ... 14

A. Multiple Sklerose: Diagnose und Differenzialdiagnose ... 18
A.1 Definition, Epidemiologie und Verlaufsformen ... 18
A.2 Diagnose der Multiplen Sklerose ... 19
A.3 Differenzialdiagnose ... 31

B. Multiple Sklerose: Schubtherapie ... 34
B.1 Definition eines MS-Schubs ... 34
B.2 Therapie des MS-Schubs ... 34

C. Lebensstil-Management bei MS ... 41
C.1 Körperliche Aktivität, Sport und Training ... 41
C.2 Ernährung und Gewicht ... 43
C.3 Vitamin D ... 46
C.4 Osteoporose ... 48
C.5 Mentale Gesundheit und Stress ... 49
C.6 Genussgifte: Rauchen und Alkohol ... 50

D. Multiple Sklerose: Immuntherapie, Behandlungsschema und Therapieentscheidungen ... 51
D.1 Allgemeine Überlegungen zur Immuntherapie ... 51
D.2 Behandlungsschema und konkretes Vorgehen ... 53
D.3 Generika und Biosimilars ... 79
D.4 Zelltherapien ... 81
D.5 MS und Schwangerschaft ... 84
D.6 MS bei Älteren, Kindern und Jugendlichen ... 103

E. Therapie der Symptome ... 111
E.1 Einleitung ... 111
E.2 Spastik ... 114
E.3 Gangstörung und Stürze ... 117
E.4 Ataxie und Tremor ... 121
E.5 Fatigue ... 123
E.6 Kognitive Einschränkungen ... 126
E.7 Störungen der Sexualität ... 129
E.8 Neurogene Dysfunktion des unteren Harntrakts ... 132
E.9 Neurogene Darmfunktionsstörungen ... 138
E.10 Augenbewegungsstörungen ... 141

E.11 Sehstörungen 143
E.12 Schmerzen 144
E.13 Dysarthrie / Dysarthrophonie 147
E.14 Dysphagie 149
E.15 Depression 151
E.16 Schlafstörungen und Restless-Legs-Syndrom 153
E.17 Paroxysmale Symptome 156
E.18 Epileptische Anfälle 158
E.19 Einschränkungen der Atemfunktionen 159
E.20 Multimodale Rehabilitation 162
E.21 Palliativmedizinische Versorgung 166

F. Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD) 171
F.1 Diagnose, Differenzialdiagnose, Prognose 171
F.2 Schubtherapie 177
F.3 Langzeittherapie 179
F.4 Besondere Situationen 190

G. MOG-IgG assoziierte Erkrankung (MOGAD) 196
G.1 Diagnose, Differenzialdiagnose, Prognose 196
G.2 Schubtherapie 204
G.3 Langzeittherapie 206

H. Patientenzentrierte Kommunikation 210
H.1 Verpflichtung 210
H.2 Diagnoseübermittlung 211
H.3 Risikokommunikation und partizipative Entscheidungsfindung 212

LITERATUR **215**

A. *Multiple Sklerose: Diagnose und Differenzialdiagnose* **215**
A.1 *Definition, Epidemiologie und Verlaufsformen* 215
A.2 *Diagnose der Multiplen Sklerose* 216
A.3 *Differenzialdiagnose* 216

B. *Multiple Sklerose: Schubtherapie* **216**
B.1 *Definition eines MS-Schubs* 216
B.2 *Therapie des MS-Schubs* 217

C. *Multiple Sklerose und Lebensstil* **219**
C.1 *Körperliche Aktivität, Sport und Training* 219
C.2 *Ernährung und Gewicht* 220
C.3 *Vitamin D* 221
C.4 *Osteoporose* 222
C.5 *Mentale Gesundheit und Stress* 223
C.6 *Genussgifte: Rauchen und Alkohol* 223

D. *Multiple Sklerose: Immuntherapie, Behandlungsschema und Therapieentscheidungen* **224**
D.1 *Allgemeine Überlegungen zur Immuntherapie* 224

D.2 *Behandlungsschema und konkretes Vorgehen* 224
D.3 *Generika und Biosimilars* 228
D.4 *Zelltherapien* 228
D.5 *MS und Schwangerschaft* 229
D.6 *MS bei Älteren, Kindern und Jugendlichen* 239

E. *Therapie der Symptome* 243
E.1 *Einleitung* 243
E.2 *Spastik* 243
E.3 *Gangstörung und Stürze* 244
E.4 *Ataxie und Tremor* 246
E.5 *Fatigue* 247
E.6 *Kognitive Einschränkungen* 249
E.7 *Störungen der Sexualität* 251
E.8 *Neurogene Dysfunktion des unteren Harntrakts* 252
E.9 *Neurogene Darmfunktionsstörungen* 255
E.10 *Augenbewegungsstörungen* 256
E.11 *Sehstörungen* 258
E.12 *Schmerzen* 258
E.13 *Dysarthrie / Dysarthrophonie* 260
E.14 *Dysphagie* 260
E.15 *Depression* 261
E.16 *Schlafstörungen und Restless-Legs-Syndrom* 262
E.17 *Paroxysmale Symptome* 264
E.18 *Epileptische Anfälle* 265
E.19 *Einschränkungen der Atemfunktion* 266
E.20 *Multimodale Rehabilitation* 267
E.21 *Palliativmedizinische Versorgung* 268

F. *Neuromyelitis-Optica-Spektrumerkrankung (NMOSD)* 269
F.1 *Diagnose, Differenzialdiagnose, Prognose* 269
F.2 *Schubtherapie* 271
F.3 *Langzeittherapie* 273
F.4 *Besondere Situationen* 278

G. *MOG-IgG-assoziierte Erkrankung (MOGAD)* 281
G.1 *Diagnose, Differenzialdiagnose, Prognose* 281
G.2 *Schubtherapie* 286
G.3 *Langzeittherapie* 287

H. *Patientenzentrierte Kommunikation* 289

Einführung

I. Begründung für die Notwendigkeit einer Leitlinie

Die Multiple Sklerose (MS) ist mit ca. 280.000 Betroffenen in Deutschland die häufigste chronisch-entzündliche ZNS-Erkrankung junger Menschen. 2021 ist die komplette inhaltliche Neufassung der zuvor 2012 konzeptionierten Leitlinie als S2k-Leitlinie erschienen.

Diese S2k-Leitlinie wird als *Living Guideline* laufend aktualisiert. Die vierte Aktualisierung liegt hier nun vor.

Die Diagnose und Therapie der MS und ihrer verwandten Erkrankungen brauchen Entscheidungen, die von Therapierenden und Betroffenen gemeinsam gestaltet werden sollen. Um der Perspektive der Betroffenen mehr Gewicht zu verleihen, hat die Mitarbeit von Betroffenen an der Entstehung, Ausarbeitung und Aktualisierung dieser Leitlinie große Bedeutung.

II. Ziele der Leitlinie

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

In diesem Sinne befasst sich die S2k-Leitlinie auch in der hier vorgelegten dritten Überarbeitung als Living Guideline mit den aktuellen Standards zur Diagnose, der Akuttherapie von Schüben und der prophylaktischen Immuntherapie der MS, der Neuromyelitis optica Spektrum Erkrankungen (NMOSD) und der MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen (MOGAD). Es werden dabei alle verfügbaren Immuntherapien hinsichtlich Anwendbarkeit, Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit bewertet. Die Beschreibung der Behandlung der MS in besonderen Lebenssituationen wie Schwangerschaft, Jugend und fortgeschrittenem Alter ist ein weiteres Ziel, und auch den Möglichkeiten der Lebensstilmodifikationen und der symptomatischen Therapie der MS wurde breiter Raum gegeben.

Die Leitlinie folgt grundlegenden medizinethischen Prinzipien, insbesondere dem *Respekt vor der Autonomie der Patientinnen und Patienten* und dem *Nicht-Schaden.*[1]

III. Betroffenenzielgruppe

Menschen mit der Verdachtsdiagnose einer chronisch-entzündlichen ZNS-Erkrankung, Betroffene mit schubförmigem oder progredientem Verlauf einer MS (einschließlich Kinder / Jugendliche, Schwangere und Ältere), Betroffene mit NMOSD, Betroffene mit MOGAD.

IV. Versorgungsbereich

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

V. Adressaten und Adressatinnen der Leitlinie

Die Leitlinie richtet sich an Neurologinnen und Neurologen, Nervenärztinnen und Nervenärzte, Neuroradiologinnen und Neuroradiologen, Gynäkologinnen und Gynäkologen, Kinder- und Jugendärztinnen und -ärzte, Urologinnen und Urologen, Psychiaterinnen und Psychiater, Neuro-Rehabilitationsmedizinerinnen und Neuro-Rehabilitationsmediziner, Physiotherapeutinnen und Physiotherapeuten, Ergotherapeutinnen und Ergotherapeuten mit Tätigkeit im niedergelassenen / ambulanten sowie (teil-) stationären Bereich, und an die Betroffenen selbst.

VI. Was ist neu?

- Die S2k-Leitlinie „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen“ wurde 2021 erstellt und wird seitdem einmal jährlich als Living Guideline durchgesehen und aktualisiert. Hier liegt nun die vierte Durchsicht und Überarbeitung als Living Guideline vor.
- Gemäß der aktuellen Nomenklatur ist der Titel der Leitlinie nun auf „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung und MOG-IgG-assoziierten Erkrankung“ geändert worden.
- Der Leitliniengruppe, die die Aktualisierung der Leitlinie als Living Guideline für das Jahr 2025 vorgenommen hat, gehören insgesamt 39 Mitglieder an. Empfehlungen

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

und Statements wurden zwischen Juni 2025 und Januar 2026 in drei Videokonferenzen und einer Präsenzveranstaltung überprüft, diskutiert und ergänzt und in zwei Online-Abstimmungen konsentiert bzw. bestätigt. Alle Statements und Empfehlungen beruhen auf der bis zum Januar 2026 verfügbaren Evidenz.

- Die Leitlinie wird von den Vorständen der folgenden Verbände und Fachgesellschaften unterstützt: Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG-SSN); Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN); Berufsverband Deutscher Neurologen (BDN) e. V.; Berufsverband Deutscher Nervenärzte (BVDN) e. V.; Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e. V.; Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) e. V.; Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR) e. V.; Deutsche Gesellschaft für Neurorehabilitation (DGNR) e. V.; Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) e. V.; Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) e. V.; Deutschsprachige Gesellschaft für Paraplegiologie (DMGP) e. V.; Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) Bundesverband e. V.; Deutscher Verband Ergotherapie e.V.; Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e. V.; Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) e. V.; NeurologyFirst, unabhängige Initiative von Neurologen; Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS).
  Alle unterstützenden Verbände und Fachgesellschaften haben die aktualisierte Guideline geprüft und freigegeben.

In der hier vorliegenden Living Guideline wurden gegenüber der letzten Ausgabe 2024 folgende Aktualisierungen und Ergänzungen vorgenommen:

- Das Kapitel A „Multiple Sklerose: Diagnose und Differenzialdiagnose“ wurde vollständig überarbeitet, um der 2024 erfolgten und 2025 veröffentlichten Revision der McDonald Kriterien Rechnung zu tragen. Die aus den neuen diagnostischen Kriterien resultierenden Konsequenzen für die Therapie der Multiplen Sklerose finden sich in den entsprechend überarbeiteten Abschnitten des Kapitel D. Im Kapitel E „Die Therapie der Symptome“ wurde ein Unterkapitel „Einschränkungen der Atemfunktionen“ neu hinzugefügt.
- Das Kapitel D.6.2 „Multiple Sklerose im Kindes-/Jugendalter“ ist in Anlehnung an die S1-Leitlinie „Pädiatrische Multiple Sklerose“ (AWMF-Registernummer 022-014) neu verfasst worden.
- Die übrigen Kapitel B-H wurden durchgesehen, ergänzt und wenige der dortigen Empfehlungen angepasst und / oder ergänzt.
- Die Beschreibungen der einzelnen Immuntherapeutika sind weiterhin zusammen in einen Appendix ausgelagert. Dieser Appendix ist mit der Leitlinie auf der Homepage der Deutschen Gesellschaft für Neurologie abrufbar (https://dgn.org/leitlinien) und wird dort unterjährig aktualisiert.

VII. Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Diagnostik der MS

- Zur Diagnose der multiplen Sklerose sollen die McDonald Kriterien 2024 Anwendung finden.

Schubtherapie der MS

- Die Indikation zur Schubtherapie mittels Glukokortikosteroiden (GKS) soll in Abhängigkeit von der Schubschwere, Verträglichkeit und Wirksamkeit einer etwaigen früheren hochdosierten GKS-Therapie, Komorbiditäten und relativen Kontraindikationen gestellt werden. Therapiestandard ist primär die hochdosierte GKS-Behandlung mit intravenös appliziertem Methylprednisolon; die orale Gabe kann aber eine Alternative sein.
- Bei anhaltendem behinderndem neurologischem Defizit kann eine Apheresetherapie bereits vor einer erneuten Hoch- oder Höchstdosis GKS-Behandlung erwogen werden, wenn die individuelle Situation eine ultrahochdosierte intravenöse GKS-Pulstherapie nicht zulässt oder die betroffene Person bei einem vorausgehenden Schub bereits sehr gut auf eine Apheresebehandlung angesprochen hat.

Immuntherapie der schubförmigen MS

- Die große Zahl von Immuntherapeutika erlaubt zunehmend eine an den Krankheitsverlauf und das individuelle Risikoprofil angepasste Therapie der MS. Ziele der Immuntherapie sollen die Verhinderung bzw. Reduktion von klinischer Krankheitsaktivität und Erhalt der Lebensqualität sein. Ein weiteres Ziel sollte die Reduktion der per Kernspintomographie messbaren subklinischen Krankheitsaktivität sein. Vor Beginn einer Therapie sollen mit der Patientin bzw. dem Patienten realistische Therapieziele vereinbart werden.
- Die Immuntherapie der MS soll sich nach der Aktivität der Erkrankung richten (*Treat to target*). Die Leitlinie hält an diesem Prinzip auch in der vierten Aktualisierung fest.
- Bei Menschen mit schubförmiger MS soll eine Immuntherapie begonnen werden. Unbehandelten Personen mit RRMS soll eine Immuntherapie angeboten werden, wenn mindestens ein klinisch objektivierbarer Schub oder MRT-Aktivität in einem Zeitraum von zwei vorausgegangenen Jahren nachweisbar war.
- Bei Personen, die inzidentelle MRT-Läsionen haben und die McDonald-Kriterien 2024 für eine MS erfüllen, kann bei Diagnosestellung oder im Verlauf eine Therapie erwogen werden, wenn ein Behandlungswunsch der betroffenen Person vorliegt und Faktoren ein erhöhtes Risiko einer zeitnahen klinischen Manifestation nahelegen.

- Nach den Effekten auf die Reduktion der Schubrate werden die Immuntherapeutika unverändert in 3 Wirksamkeitskategorien eingeteilt.
- Substanzen der Wirksamkeitskategorie 2 und 3 sollen therapienaiven Betroffenen angeboten werden, wenn ein *wahrscheinlich hochaktiver* Verlauf vorliegt.
- Bei therapienaiven Betroffenen ist ein *wahrscheinlich hochaktiver* Verlauf anzunehmen, wenn (a) ein Schub zu einem schweren alltagsrelevanten Defizit nach Ausschöpfen der Schubtherapie geführt hat und / oder (b) bei schlechter Erholung von den ersten beiden Schüben und / oder (c) bei hoher Schubfrequenz und / oder (d) bei Erreichen eines EDSS ≥ 3.0 im ersten Jahr und / oder (e) bei Pyramidenbahnbeteiligung im ersten Krankheitsjahr und / oder (f) wenn zum Zeitpunkt der Diagnose folgender MRT-Befund vorliegt: ≥ 2 Kontrastmittel aufnehmende (KM+) Läsionen und eine hohe T2-Läsionslast mit besonderer Wichtung spinaler oder infratentorieller Läsionen.
- Bei Betroffenen, die unter einer Therapie mit Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 einen *entzündlich aktiven* Verlauf haben, soll, je nach Ausmaß der Krankheitsaktivität, ein Wechsel auf eine Substanz der Wirksamkeitskategorie 2 oder 3 erfolgen.

  Der Verlauf der MS ist als *entzündlich aktiv* einzustufen, wenn unter einer Immuntherapie (a) mind. ein klinisch eindeutig objektivierbarer Schub oder (b) ein möglicher klinischer Schub und mind. eine neue MS-typische Läsion in der MRT oder (c), bei schubfreiem Verlauf, zu mind. zwei Zeitpunkten mind. eine neue MS-typische Läsion in der MRT in einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren nachweisbar sind oder (d) zu einem Zeitpunkt eine deutliche Zunahme der T2-Läsionslast in der MRT nachweisbar ist.
- In der Wirksamkeitskategorie 3 sollten bei JCV- Antikörper-seropositiven Betroffenen, unabhängig von der Index-Höhe, CD20-Antikörper die Therapie der ersten Wahl sein.

Immuntherapie der progredienten MS

- Zur Behandlung der primär progredienten MS sollen nach der aktuellen Studienlage nur die CD20-Antikörper Ocrelizumab und Rituximab (Off-label Use) eingesetzt werden.

  Bei Betroffenen jenseits des 50. Lebensjahrs – insbesondere beim Fehlen von entzündlicher MRT-Aktivität – sollte die Indikation für CD20-Antikörper bei PPMS sehr streng gestellt werden.
- Bei aktiver SPMS kann der Einsatz von Siponimod, Beta-Interferon, Cladribin und CD20-Antikörpern erwogen werden. Junges Lebensalter, kurze Krankheitsdauer, geringer Behinderungsgrad, überlagerte Schübe oder rasche Zunahme der

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

Therapiedauer und Therapieende

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

Diagnostik und Therapie der NMOSD

- NMOSD und MOGAD sind distinkte Krankheitsentitäten.
- Die Diagnosestellung einer NMOSD soll gemäß der 2015 publizierten IPND-Kriterien erfolgen und eine Kategorisierung in *NMOSD mit AQP4-IgG* oder *NMOSD ohne AQP4-IgG* vorgenommen werden. Die Kategorie *unbekannter AK-Status* soll vermieden werden.
- Da die NMOSD in der Regel mit wiederholten und oft schweren Erkrankungsschüben einhergeht, soll eine Immuntherapie bei sicherer Diagnose einer AQP4-IgG positiven NMOSD bereits nach dem ersten Schub begonnen werden.
- Für die Erstlinientherapie der AQP4-IgG-positiven NMOSD sollen Eculizumab, Inebilizumab, Ravulizumab, Rituximab oder Satralizumab eingesetzt werden. Faktoren, die in die Therapieentscheidung einfließen sollten, sind Alter, Art der Applikation / Compliance, Begleiterkrankungen, Familienplanung, Impfwillen / Notwendigkeit von Impfungen, Langzeiterfahrungen, Wunsch der Patientin / des Patienten, sozioökonomische Aspekte, Verträglichkeit und Nebenwirkungen, Vortherapien, Wirkeintritt und Wirkdauer, Wirkmechanismus.
- Eine langzeitprophylaktische Therapie der NMOSD soll nicht aufgrund eines Schwangerschaftswunsches beendet werden. Eine Fortführung der Therapie einer AQP4-IgG-positiven NMOSD mit Azathioprin, Rituximab, Inebilizumab, Eculizumab / Ravulizumab oder Satralizumab während der Schwangerschaft soll erwogen werden.

Diagnostik und Therapie der MOGAD

- Das serologische Screening auf MOG-IgG soll erfolgen bei Personen mit AQP4-AK-negativer NMOSD, langstreckiger Myelitis (LETM), simultan bilateraler, rezidivierender oder steroidabhängiger Optikusneuritis, ätiologisch nicht anders zuzuordnender Hirnstammenzephalitis oder Enzephalitis und möglicher ADEM.
- Die Diagnosestellung einer MOGAD soll gemäß der 2023 publizierten Banwell-Kriterien erfolgen.
- Bei bestätigter Diagnose einer MOGAD sollte in Abhängigkeit vom Schweregrad oder bei frühen Schubrezidiven innerhalb des ersten Jahres eine Rezidivprophylaxe mit

Azathioprin oder intravenösen Immunglobulinen oder Mycophenolat-Mofetil oder Rituximab oder Tocilizumab erfolgen.

Symptombezogene Therapie

- MS-Symptome sollen regelmäßig erfragt werden, vorzugsweise mithilfe einer standardisierten Checkliste. Bei funktioneller Beeinträchtigung soll eine entsprechende Behandlung unter Beachtung des Nebenwirkungsprofils angeboten werden.
- Spastik soll bei der neurologischen Untersuchung erfasst werden. Eine Quantifizierung sollte regelmäßig mithilfe einer numerischen Beurteilungsskala (NRS) durch die Patientin bzw. den Patienten erfolgen. Neben der Vermeidung spastikauslösender Ursachen soll regelmäßige Physiotherapie durchgeführt werden, unterstützend eine medikamentöse Therapie mit oralen bzw. oromukosalen („add-on“) Antispastika unter vorsichtiger Eindosierung (cave: Stützfunktion der Spastik, Fatigue).
- Bei eingeschränkter Mobilität soll die nicht-medikamentöse Therapie mit einer oder mehreren der vielfältigen, in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurorehabilitation (DGNR) evaluierten Techniken erfolgen. Es soll nach Beinahe-Stürzen, Stürzen sowie Angst vor Stürzen gefragt werden. Potenzielle Risikofaktoren wie Medikation, Sehfähigkeit oder Umgebungsverhältnisse sollen erfragt werden.
- Zur Behandlung beeinträchtigender Fatigue sollen nicht-medikamentöse Maßnahmen angeboten werden. Betroffene sollen zu den positiven Effekten von körperlichem Training (Kraft- und Ausdauertraining) und kühlenden Maßnahmen beraten werden. Für die Wirksamkeit medikamentöser Therapien gibt es keine hinreichende Evidenz.
- Bei allen MS-Patientinnen und Patienten soll aktiv nach Störungen der Blasenfunktion (*Neurogene Dysfunktion des unteren Harntrakts* / NLUTD), vor allem nach Pollakisurie / Nykturie, Drangsymptomen, Inkontinenzepisoden, verlangsamter Harnentleerung / Harnverhalt und der Häufigkeit von Harnwegsinfekten in den letzten sechs Monaten gefragt werden.
- Die Palliativversorgung von Menschen mit MS und deren Bezugspersonen soll gemäß der EAN-Leitlinie zur Palliativmedizin bei MS erfolgen, sowie bei übergeordneten neuropalliativen Symptomen entsprechend der S2k-Leitlinie *Palliativmedizinische Versorgung neurologischer Erkrankungen* der DGN und der S3-Leitlinie *Palliativmedizin* der DGP.
- Die multimodale Rehabilitation soll immer auf individuell bestehende Beeinträchtigungen ausgerichtet sein. Auch sollten die Therapieziele gemeinsam von Betroffenen und Therapierenden im Rahmen eines strukturierten Prozesses entwickelt werden.

A. Multiple Sklerose: Diagnose und Differenzialdiagnose

A.1 Definition, Epidemiologie und Verlaufsformen

Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste autoimmun vermittelte Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Sie führt zu multifokalen ZNS-Läsionen, die sich klinisch als Defizite in allen neurologischen Funktionssystemen äußern können, die episodisch auftreten (in *Schüben*) oder sich progredient entwickeln. In der schubförmigen Phase der Erkrankung scheint dem peripheren Immunkompartiment – insbesondere den Lymphozyten – eine entscheidende Bedeutung zuzukommen. Bei der progredienten Form wird das Voranschreiten der Erkrankung maßgeblich von Prozessen innerhalb des ZNS beeinflusst. Das periphere Immunkompartiment ist in dieser Phase für das Fortschreiten der Erkrankung nur noch von nachgeordneter Bedeutung (Hemmer et al. 2015; Scalfari et al. 2024).

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

Weltweit sind mehr als zwei Millionen Menschen an einer MS erkrankt. Gemäß aktuellen epidemiologischen Daten aus der vertragsärztlichen Versorgung gesetzlich Versicherter betrug die Prävalenz der MS in Deutschland im Jahr 2019 0,34 % (Holstiege et al. 2022); auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet, entspricht das ca. 280.000 Betroffenen. Dabei war in den letzten Jahren eine deutliche Zunahme der Krankheitsprävalenz zu beobachten (Daltrozzo et al. 2018; Holstiege et al. 2022) – für das Jahr 1997 wurde diese noch auf etwa 120.000 Betroffene in Deutschland geschätzt (Hein et al. 2000). Inwieweit diesem Anstieg eine tatsächliche Zunahme der Erkrankungen oder neue diagnostische Kriterien, die eine frühere Diagnose erlauben, zugrunde liegen, ist unklar.

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

- *Schubförmig remittierende MS* (RRMS (*relapsing-remitting MS*)): häufigste initiale Verlaufsform; charakterisiert durch Schübe mit kompletten oder auch inkompletten Remissionen der Symptome.
- *Sekundär progrediente MS* (SPMS (*secondary progressive MS*)): entwickelt sich aus einer RRMS; charakterisiert durch Behinderungsprogression mit oder ohne aufgesetzte Schübe. Für die Dauer der Progression existiert keine einheitliche

Definition; oft wird eine schubunabhängige Progressionsdauer von mindestens sechs bis zwölf Monaten gefordert.

- *Primär progrediente MS* (PPMS (*primary progressive MS*)): von Beginn an Behinderungsprogression. Vereinzelte Schübe können vorkommen.

2013 wurde vorgeschlagen, die o.g. Verlaufsformen hinsichtlich Aktivität und Progression weiter zu differenzieren: Dabei wird unter *Aktivität* das Auftreten von Schüben und / oder MRT-Aktivität (Kontrastmittel (KM) aufnehmende Läsionen oder neue oder sich vergrößernde T2-Läsionen) verstanden, unter *Progression* eine schubunabhängige objektivierte Zunahme der Behinderung, jeweils bezogen auf einen definierten Zeitraum wie z. B. das vorausgehende Jahr (Lublin et al. 2014).

Die letzten Datenerhebungen der Betriebskrankenkassen ergaben, dass 2017 in Deutschland ca. 80% der MS-Betroffenen an einer RRMS, ca. 15% an einer SPMS und ca. 5% an einer PPMS litten (Engelhard et al. 2022).

Post-hoc Analysen aus den Zulassungsstudien zu Ocrelizumab zeigten, dass zwischen schubabhängiger (*relapse-associated worsening (RAW))* und schubunabhängiger *(progression independent of relapse activity (PIRA))* unterschieden werden kann. Ein größerer Anteil der Behinderungsprogression auch bei als schubförmig klassifizierten MS-Betroffenen war demnach auf PIRA zurückzuführen (Kappos et al. 2020), was verdeutlicht, dass eine strikte Unterscheidung von MS Verlaufsformen (schubförmig vs. chronisch progredient) nicht sinnvoll möglich ist, zumal insbesondere die entzündliche Aktivität durch die derzeit zugelassenen Therapien beeinflusst wird.

Zum aktuellen Zeitpunkt wird in der Leitlinie an der bisherigen Definition der MS-Verlaufsformen festgehalten, auch da dies zulassungsrechtliche Aspekte abdeckt.

Aus arzneimittelregulatorischer Sicht wichtig ist hier die Einteilung der MS-Verlaufsformen durch die *European Medicines Agency* (EMA) (EMA 2015). Sie unterscheidet in RMS (*relapsing MS*: MS mit Schüben), SPMS und PPMS, wobei die RMS die RRMS und SPMS mit überlagerten Schüben (d. h. *aktive* SPMS) umfasst.

Für den Gebrauch in dieser Leitlinie schlägt die Leitliniengruppe zusätzlich eine Definition für eine *wahrscheinlich hochaktive* Verlaufsform der MS bei therapienaiven Personen mit schubförmiger MS vor (siehe Statement D12).

A.2 Diagnose der Multiplen Sklerose

A.2.1 Elemente und Ziele der revidierten McDonald-Kriterien 2024

Grundlage der Diagnosestellung einer MS bleiben eine sorgfältige Anamnese, eine neurologische Untersuchung und der Ausschluss anderer Erkrankungen. Historisch basiert die Diagnose der MS auf dem Nachweis einer räumlichen (DIS, dissemination in

space) und zeitlichen Dissemination (DIT, dissemination in time) typischer ZNS-Läsionen sowie auf dem Ausschluss anderer Ursachen.

Mit den im Jahr 2024 revidierten McDonald-Kriterien, die 2025 publiziert wurden (Montalban et al. 2025), wurden wesentliche Änderungen gegenüber den zuvor gültigen Kriterien aus 2017 (Thompson et al. 2018) vorgenommen. Die neuen Diagnosekriterien ermöglichen, die MS-Diagnose noch früher zu stellen. Der Nachweis der DIT ist nun nicht mehr in allen Situationen erforderlich, und unter bestimmten Bedingungen kann die Diagnose der MS sogar bereits gestellt werden, bevor krankheitstypische Symptome aufgetreten sind. Gleichzeitig sollen die neuen Kriterien die Spezifität der gestellten Diagnose nicht verschlechtern. Dabei kommt der MRT des ZNS neben der Liquordiagnostik als paraklinischen Untersuchungsverfahren nun eine noch zentralere Rolle zu, und eine rein klinische Diagnose einer MS ohne MRT-Diagnostik ist nicht mehr möglich. Die abschließende Evaluation der Sensitivität und Spezifität der McDonald-Kriterien 2024 steht allerdings noch aus.

Die 2024er-Kriterien sehen einen gemeinsamen Diagnosealgorithmus für die schubförmige und die progrediente MS vor (s. Abbildung A1), und der Diagnosealgorithmus gilt auch für die pädiatrische MS. Daneben wird ein zusätzlicher Algorithmus für Personen ohne MS-typische Symptome eingeführt (s. Abbildung A2), über den eine Vielzahl der vormals als ‚Radiologisch Isoliertes Syndrom' (RIS) eingeordneten Erkrankungen zukünftig bereits als MS klassifiziert werden können. Damit geht der Weg konzeptionell in Richtung einer ‚biologischen' MS-Diagnose, bei der allein paraklinische Kriterien hinreichend sein können und klinische Minimalkriterien nicht mehr grundsätzlich notwendig sind - ähnlich wie beispielsweise auch bei der Alzheimer-Krankheit. Voraussetzung hierfür war die Festlegung weiterer ‚Spezifitätsmarker' in der MRT des Gehirns (Details s. Barkhof et al. 2025).

Die neuen Elemente der McDonald-Kriterien 2024 lassen sich wie folgt zusammenfassen (Montalban et al. 2025):

1. Die Kriterien sollen weltweit einheitlich gelten und überall umsetzbar sein.
2. Es gibt einen einheitlichen Diagnosealgorithmus für die schubförmige und progrediente MS.
3. Die für den Nachweis der räumlichen Dissemination (DIS) relevanten anatomischen ZNS-Bereiche werden um den Nervus optikus als fünfte Region erweitert. Läsionen des Nervus optikus können in der MRT, der OCT[2] oder in den VEPs nachgewiesen werden.

[2] Die OCT-Untersuchung kann in der Schweiz ab dem 01.01.2026 von Neurologen und Neurologinnen abgerechnet werden. In Deutschland ist dies bisher nur für privat Versicherte möglich; es gibt noch keine Möglichkeit zur Abrechnung zulasten der GKV oder in der ASV.

4. DIS ist gegeben, wenn zwei von fünf spezifische ZNS-Regionen (periventrikulär, kortikal/juxtakortikal, infratentoriell, Rückenmark oder Nervus optikus) typische Läsionen aufweisen – unabhängig davon, ob diese symptomatisch sind oder nicht. Bei der progredienten MS sind bereits zwei spinale Läsionen bei einem Verlauf von > 12 Monaten ausreichend, um DIS anzunehmen.
5. Für die Diagnose ist weiterhin der Nachweis der räumlichen Dissemination (DIS) notwendig. Bei Läsionen in vier von fünf spezifischen ZNS-Bereichen ist kein Nachweis der zeitlichen Dissemination (DIT) oder anderer Kriterien erforderlich. Bei weniger als vier von fünf möglichen Läsionsorten ist zusätzlich der Nachweis der DIT, *oder* der Liquor-Positivität *oder* weiterer MRT-Kriterien notwendig. Bei der progredienten MS muss zudem eine Progression über mind. 12 Monate vorliegen.
6. Die Diagnose MS kann auch bei unspezifischen oder fehlenden klinischen Präsentationen / beim ‚Radiologisch isolierten Syndrom (RIS)' in definierten Konstellationen gestellt werden.
7. Die Kriterien gelten sowohl für die MS Erwachsener als auch für die pädiatrische MS, wobei bei Kindern und bei Personen ≥ 50 Jahren oder mit Komorbiditäten (etwa vaskuläre Risikofaktoren, Kopfschmerzerkrankungen, insbesondere Migräne) zusätzliche Bedingungen erfüllt sein sollten.
8. Der Nachweis eines erhöhten Liquor-Serum-Index der freien Kappa-Leichtketten (kFLC) kann den Nachweis von liquorspezifischen oligoklonalen Banden (OKB) ersetzen (Kriterium ‚Liquor positiv').
9. Mit dem ‚zentralen Venenzeichen' (central vein sign, CVS) und der ‚paramagnetischen Randläsion' (paramagnetic rim lesion, PRL) werden neue MRT-Zeichen in die Kriterien aufgenommen. Der Nachweis von CVS in ausreichender Zahl kann das Kriterium der räumlichen (DIS) oder zeitlichen Dissemination (DIT) ersetzen, und der Nachweis von PRL kann das Kriterium der räumlichen Dissemination (DIS) ersetzen.
10. DIT ist gegeben bei: mind. eine Gadolinium aufnehmende MRT-Läsion *oder* mind. eine neue T2-Läsion in einer Verlaufs-MRT *oder* ein (weiterer) klinischer Schub. Die Definition der DIT hat sich gegenüber den McDonald-Kriterien 2017 nicht geändert.

Empfehlung A1 **(Konsens)**: Auch wenn die Evaluation der Sensitivität und Spezifität der revidierten Kriterien noch nicht abgeschlossen ist, sollen bei der Neudiagnose einer MS nur noch die McDonald-Kriterien 2024 angewendet werden.

Neu 2025

Statement A2 **(Konsens)**: Die nach früheren Versionen der McDonald-Kriterien gestellten Diagnosen behalten ihre Gültigkeit und brauchen nicht reevaluiert zu werden.

Neu 2025

Empfehlung A3 **(starker Konsens)**: Bei der Erstdiagnose MS soll immer eine Liquordiagnostik erfolgen. Dies gilt auch dann, wenn die Diagnose einer MS bereits durch MRT und OCT/VEP gestellt werden kann.

Neu 2025

Statement A4 **(Konsens)**: Die Revision der McDonald-Kriterien betrifft ausschließlich die Diagnosestellung. Die in dieser Leitlinie für die unterschiedlichen Verlaufsformen der diagnostizierten Multiplen Sklerose gegebenen Empfehlungen zur Therapie werden davon nicht beeinflusst.

Neu 2025

A.2.2 Der Nachweis einer Beteiligung des N. optikus

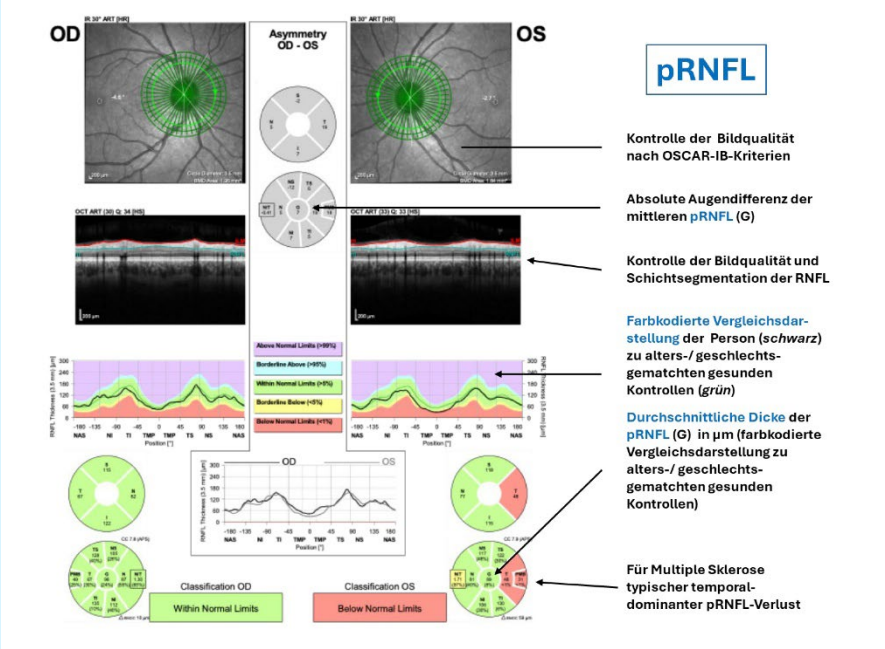
Der Sehnerv kann als fünfte anatomische Lokalisation dienen, um eine Dissemination im Raum (DIS) nachzuweisen, sofern keine bessere Erklärung für die Pathologie des Sehnervs vorliegt. Läsionen im N. optikus lassen sich mit den folgenden Methoden nachweisen (Saidha et al. 2025):

- Optische Kohärenz Tomographie (OCT): Bei strenger Qualitätskontrolle können folgende interokuläre Unterschiede die einseitige Sehnervenbeteiligung belegen:
  - ≥6 µm in der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht (pRNFL) *oder*
  - ≥4 µm in der makulären Ganglienzell- und innere plexiformen Schicht (GCIPL)
- Visuell evozierte Potenziale (VEPs): Eine verzögerte P100-Latenz oder asymmetrische interokuläre Latenzen (≥2,5 Standardabweichungen über dem Mittelwert für die absolute P100-Latenz und die interokuläre Differenz) stützen den Nachweis einer demyelinisierenden Sehnervenschädigung. Die genauen Grenzwerte hängen von technischen, methodischen sowie zentrums- und gerätespezifischen Faktoren ab.
- MRT: Eine oder mehrere intrinsische Sehnervenläsionen ohne bessere Erklärung können eine MS-typische Sehnervenbeteiligung anzeigen. Daneben hat die MRT

einen hohen Stellenwert in der Differentialdiagnostik zu anderen entzündlichen ZNS-Erkrankungen (z.B.prominenter Chiasmabeteiligung, Optikusperineuritis oder longitudinal ausgedehnte Läsion als Hinweis auf MOGAD oder NMOSD).

Optische Kohärenztomographie (OCT)

Messprotokoll: Bilateraler Ring-Scan um den Sehnervenkopf zur Quantifizierung der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht (pRNFL) in µm und bilateraler Makula-Scan zentriert auf die Fovea zur Quantifizierung der makulären Ganglienzell- und innere plexiformen Schicht (GCIPL) in µm.

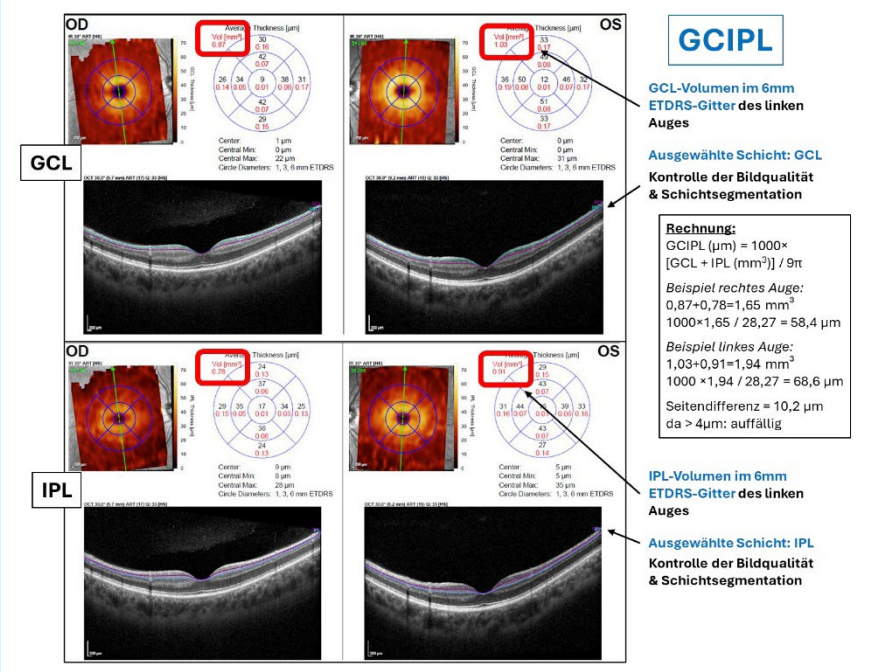


OD (rechtes Auge), OS (linkes Auge) © FC Oertel

Interpretation: Die Interpretation ist nur nach Qualitätskontrolle der OCT-Scans nach OSCAR-IB (Tewarie et al. 2012) und nach Ausschluss relevanter ophthalmologischer (z.B. Ametropie, Glaukom) und systemischer Komorbiditäten (z.B. Diabetes mellitus, Hypertension) möglich.

Augendifferenzen von ≥6 µm durchschnittlicher pRNFL-Dicke oder ≥4 µm durchschnittlicher GCIPL-Dicke gelten als Nachweis einer (unilateralen oder asymmetrischen) Beteiligung des N. optikus im Sinne der McDonald-Kriterien.

pRNFL und GCIPL verdünnen sich bis circa 6 Monate nach Optikusneuritis und können daher im akuten Stadium noch normal erscheinen. Die pRNFL, aber nicht die GCIPL, kann akut von einem Ödem betroffen sein. Bei Verdacht auf bilaterale Beteiligung sollten geräte- und zentrumsspezifische Schwellenwerte genutzt werden – die Evidenz auf Einzelpatientenniveau ist hier noch limitiert. OCT-Befunde sind nicht erkrankungsspezifisch.



ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*), GCL (Ganglienzellschicht), IPL (innere plexiforme Schicht), OD (rechtes Auge), OS (linkes Auge), Vol (Volumen) © FC Oertel

Visuell-evozierte Potenziale (VEP)

Messprotokoll: Bilaterale visuell-evozierte Potenziale nach ISCEV-Standard (Odom et al. 2016) zur Quantifizierung der P100-Latenz in ms.

Interpretation: Die Interpretation ist nur nach Qualitätskontrolle und nach Ausschluss von relevanten Komorbiditäten (s. OCT) möglich.

Zur Beurteilung der unilateralen oder bilateralen Beteiligung des N. optikus werden geräte- und zentrumsspezifische Schwellenwerte genutzt. Eine Verzögerung um mind. 2,5 Standardabweichungen des Mittelwertes der zentrumsspezifischen absoluten P100 gilt absolut und im interokulären Vergleich als Nachweis einer Beteiligung des N. optikus im Sinne der McDonald-Kriterien.

VEP-Latenzen sind insbesondere akut verlängert und können chronisch durch Remyelinisierungsprozesse wieder unter dem Schwellenwert liegen. Bei bilateralen VEP-Latenzverlängerungen, insbesondere in Kombination mit abnormaler Kurvenmorphologie, sollten auch retrochiasmale Ursachen ausgeschlossen werden. VEP-Befunde sind nicht erkrankungsspezifisch.

Magnetresonanztomographie (MRT) des N. optikus

Empfehlungen zur Durchführung der MRT finden sich im Expertenkonsensus der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR)[3].

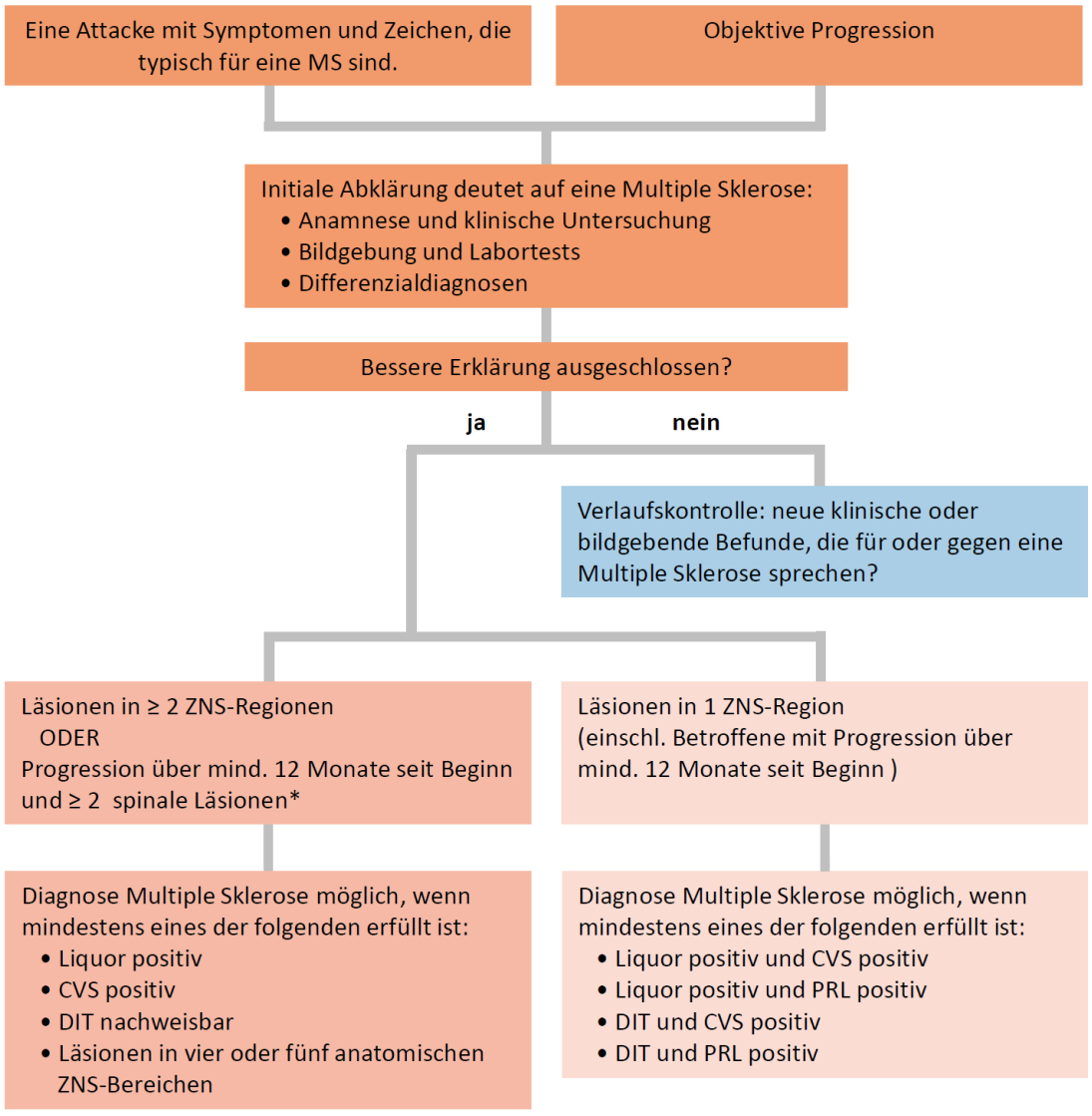
Zur Darstellung des N. optikus und der differentialdiagnostischen Beurteilung möglicher Läsionen sind typischerweise dedizierte MRT-Sequenzen notwendig. Hierzu sei ebenfalls auf den Expertenkonsensus der DGNR verwiesen.

[3] Wattjes et al., erhältlich unter https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-9360432/v1

A.2.3 McDonald-Kriterien 2024 für die Diagnose der schubförmigen und der progredienten MS

Für Personen mit typischen Symptomen einer MS gilt der folgende Algorithmus:

.... Abbildung A1: Diagnose der schubförmigen und der primär progredienten MS



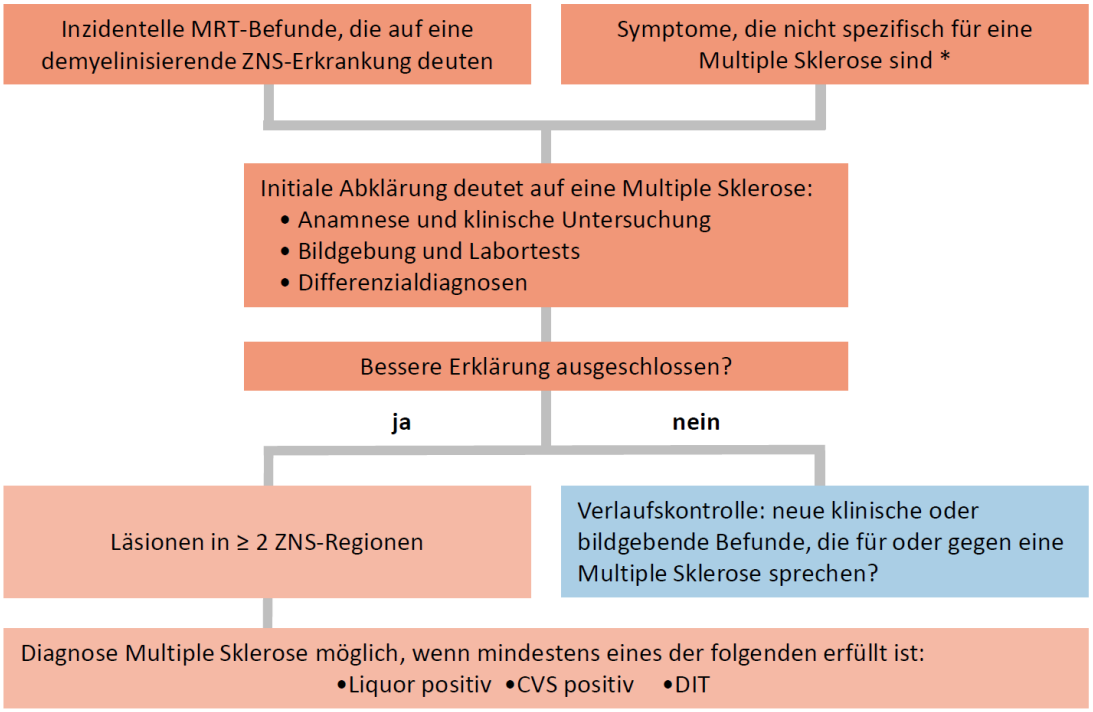
CVS = zentrales Venenzeichen; DIT = zeitliche Dissemination; PRL = paramagnetische Randläsion.* Bei Erkrankten mit einer Krankheitsprogression von ≥ 12 Monaten ab Symptombeginn gilt das Vorliegen von ≥ 2 spinalen Läsionen als Nachweis der Dissemination im Raum (DIS) und ist dem Kriterium des Vorliegens von Läsionen in zwei ZNS-Regionen gleichzusetzen. † Liquor-Positivität ist definiert durch das Vorliegen von liquorspezifischen oligoklonalen Banden oder eines erhöhten Liquor-Serum Index der freien Kappa-Leichtketten. ‡ CVS-Positivität ist definiert durch das Vorliegen von ≥ 6 Läsionen mit CVS; wenn im MRT weniger als 10 Läsionen der weißen Substanz sichtbar sind, muss die Anzahl der CVS-positiven Läsionen die der CVS-negativen übersteigen. § DIT ist definiert als das Vorliegen von ≥ 1 neuen T2-Läsionen in einer Verlaufsuntersuchung, ≥ 1 Gadolinium aufnehmender Läsionen oder durch einen klinischen Schub.¶ PRL-Positivität ist definiert durch das Vorliegen von ≥ 1 PRL.

A.2.4 McDonald-Kriterien 2024 für die Diagnose der MS bei inzidentellen MRT-Befunden oder unspezifischen Symptomen

Einen separaten Algorithmus gibt es für die Diagnose einer MS bei Nachweis inzidenteller T2-hyperintenser MRT-Läsionen in der weißen Substanz, die stark MS-verdächtig sind, ohne dass dafür typische klinische Symptome oder Untersuchungsbefunde vorliegen. Diese Situation entspricht konzeptionell dem bisherigen *radiologisch isolierten Syndrom* (RIS). Außerdem ist dieser Algorithmus bei Symptomen anzuwenden, die nicht spezifisch für eine MS sind, z.B. epileptischen Anfällen.

Für die Diagnose MS in diesen Konstellationen genügen DIS sowie mindestens ein zusätzliches Kriterium:

.... Abb. A2: Diagnose der MS bei RIS oder unspezifischen Symptomen



CVS = zentrales Venenzeichen; DIT = zeitliche Dissemination. * Diese können unter anderen sein: (1) Symptome oder Befunde, die sich mit denen der Multiplen Sklerose überschneiden, jedoch ohne charakteristischen Schub; oder (2) paroxysmale Symptome (z. B. Trigeminusneuralgie), epileptische Anfälle.

A.2.5 Die Diagnose der MS und die räumliche Dissemination

In Abhängigkeit von der Zahl der betroffenen ZNS-Regionen (periventrikulär, kortikal/juxtakortikal, infratentoriell, Rückenmark oder Nervus optikus) kann die Diagnose einer MS gestellt werden, wenn die folgenden weiteren Kriterien erfüllt sind (modifiziert nach Cohen 2025).

***Zahl* der betroffenen ZNS-Regionen**	***typische Attacke* oder Progression**	***inzidentelle MRT-Befunde einer demyelinisierenden ZNS (RIS)* oder *unspezifische Symptome***
	mögliche Diagnose: RMS, PPMS	mögliche Diagnose: RMS
4-5	Keine weiteren Kriterien notwendig	Eines der folgenden: • DIT • Liquor positiv • CVS positiv
2-3*	Eines der folgenden: • DIT • Liquor positiv • CVS positiv	Eines der folgenden: • DIT • Liquor positiv • CVS positiv
1	Eines der folgenden: • DIT und CVS positiv • DIT und PRL positiv • Liquor positiv und CVS positiv • Liquor positiv und PRL positiv	Diagnose kann nicht gestellt werden
0	Diagnose kann nicht gestellt werden	Diagnose kann nicht gestellt werden

*oder ≥ 2 Myelonläsionen bei primär progredientem Verlauf über mind. 12 Monate.

A.2.6 CVS, PRLs und kFLC-Index

Der Nachweis von CVS oder PRLs in der MRT kann die Spezifität der MS-Diagnose erhöhen; daher können CVS oder PRLs in bestimmten Situationen zur Diagnosestellung genutzt werden. Der Nachweis von CVS oder PRLs ist aber nicht zwingend erforderlich für die Diagnose einer MS.

Zentrales Venenzeichen (CVS):

Eine zentrale Vene lässt sich in zwei senkrecht zueinander stehenden MRT-Ebenen als einzelne dünne (<2 mm) Linie bzw. als kleiner hypointenser Punkt mit zentraler Lokalisation innerhalb einer Läsion der weißen Substanz darstellen.

CVS-Positivität ist definiert durch das Vorliegen von sechs oder mehr Läsionen mit CVS (‚Select-6 Kriterium'; Mistry et al. 2016). Wenn in der MRT weniger als zehn Läsionen der weißen Substanz sichtbar sind, muss die Anzahl der CVS-positiven Läsionen die der CVS-negativen Läsionen übersteigen.

Paramagnetische Randläsionen (PRLs):

Eine paramagnetische Randläsion ist eine Läsion mit einem distinkten Rand mit paramagnetischen Eigenschaften, der in der bestmöglichen Schichtebene mind. zwei Drittel des Außenrandes der Läsion ausmacht.

Sowohl die technische Darstellung als auch die Interpretation von CVS und PRLs sind anspruchsvoll und bergen bei unkritischer Anwendung die Gefahr falscher Befunde. Zur Untersuchungstechnik und Interpretation ist daher der Expertenkonsens sind daher die Empfehlungen der DGNR maßgeblich (Empfehlungen DGNR)[3].

Kappa-Freie Leichtketten (kFLC) Index:

Der kFLC Liquor-Serum Index ist ein geeignetes paraklinisches Verfahren zur MS-Diagnose (Hegen et al. 2023; Deisenhammer et al. 2025).

- Der kFLC-Index ist eine Alternative zur Bestimmung der oligoklonalen Banden und kann diese in der Diagnostik ersetzen (Kriterium der Liquor-Positivität). Das Kriterium ist erfüllt bei einem Indexwert von mind. 6,1.

Statement A5 **(Konsens)**: Die Bestimmungen des Liquor-Serum Index der kFLC und der liquorspezifischen oligoklonalen Banden (OKB) sind beide diagnostisch valide. Für die Diagnosestellung ist der positive Nachweis mit einer der beiden Methoden ausreichend.

Neu 2025

Empfehlung A6 **(Konsens)**: Bei grenzwertigen OKB bzw. kFLC Index Befunden kann eine Nachbestimmung des jeweils anderen Parameters eine sinnvolle Ergänzung darstellen.

Neu 2025

Untersuchung des Liquors

Das Kriterium ‚Liquor positiv' kann durch den Nachweis eines erhöhten Kappa-Freie-Leichtketten (kFLC) Index oder wie bisher durch die Detektion liquorspezifischer oligoklonaler Banden (OKB) erfüllt werden. Der dadurch erbrachte Beleg einer intrathekalen Immunglobulinsynthese erhöht die Sicherheit der Diagnose MS.

Kappa-Freie-Leichtketten (kFLC) Index

Benötige Proben: Liquor und Serum

Präanalytik: Keine besonderen Anforderungen

Messtechnik: Nephelometrie oder Turbidimetrie zur Bestimmung der kFLC-Konzentration (unter Verwendung von monoklonalen oder polyklonalen anti-kFLC-Detektionsantikörper) und der Albuminkonzentration

Berechnung des kFLC Index: $\frac{-\mathrm{FLC}_{Liquor}/-\mathrm{FLC}_{Serum}}{\mathrm{Albumin}_{Liquor}/\mathrm{Albumin}_{Serum}}$

Cut-off für positiven kFLC-Index: ≥ 6,1

Diagnostische Sensitivität und Spezifität: ≈ 90% und 90%

Oligoklonale Banden (OKB)

Benötige Proben: Liquor und Serum

Präanalytik: Keine besonderen Anforderungen

Messtechnik: Isoelektrische Fokussierung

Beurteilung: Visuelle Inspektion

Cut-off für positive (liquor spezifische) oligoklonale Banden: ≥ 2

Diagnostische Sensitivität und Spezifität: ≈ 90% und 90%

Unterschiede zwischen kFLC Index und OKB

kFLC Index: kann intrathekale IgG, IgA, IgM-Synthese widerspiegeln (ohne die Ig-Klassen zu differenzieren); einfach, schnelle, kosten-effiziente Bestimmung, hohe Robustheit (z.B. gegenüber Blutbeimengung zum Liquor), Ergebnis unabhängig von dem/der Befundenden

OKB: können nur intrathekale IgG-Synthese widerspiegeln; zeitaufwändige, technisch anspruchsvolle, kostenintensive Methode, raterabhängige Ergebnisinterpretation

Übereinstimmung zwischen beiden Methoden: ≈ 90%

A.2.7 Kinder, Jugendliche, Erwachsene ab dem 50. Lebensjahr und Menschen mit Komorbiditäten

Die revidierten Kriterien gelten sowohl für die MS der Erwachsenen als auch für die pädiatrische MS. Allerdings sind bei der pädiatrischen MS zusätzliche Aspekte zu beachten:

- Ist die Erstsymptomatik eine ADEM, ist ein zweiter Schub mit typischen MS-Symptomen oder neue T2-Läsionen in typischen MS-Regionen > 90 Tage nach Beginn der ADEM erforderlich, damit die MS-Diagnose gestellt werden kann.
- CVS-Positivität: Ob der Nachweis von 6 CVS bei der pädiatrischen MS denselben Stellenwert hat wie bei der MS der Erwachsenen, ist noch unklar. Daher ist bei

Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) aktuell CVS-Positivität nur anzunehmen, wenn das CVS in mehr als 50 % der T2-Läsionen nachzuweisen ist.

- PRLs: Paramagnetische Randläsionen sind bei der pädiatrischen MS sehr selten, und ihr diagnostischer Wert ist bei der pädiatrischen MS unklar. Daher sollen PRLs bei der Diagnose der pädiatrischen MS nicht berücksichtigt werden.
- Die Testung auf Anti-MOG-IgG (Cell-based Assay) wird dringend empfohlen bei
  - Kindern <12 Jahren mit einem ersten demyelinisierenden ZNS-Ereignis
  - Personen ≥12 Jahren mit einem ersten demyelinisierenden Ereignis, wenn die Präsentation nicht spezifisch für MS ist oder MOGAD-verdächtig erscheint, nicht jedoch routinemäßig bei allen MS-Abklärungen.

Bei Menschen in höherem Alter und bei Komorbiditäten ist zu beachten, dass daraus resultierende zerebrale MRT-Veränderungen nicht fälschlicherweise einer MS zugeordnet werden. Um die Spezifität der MS-Diagnose ausreichend zu erhöhen, werden

- bei Erstmanifestation ab dem 50. Lebensjahr *oder* bei relevanten vaskulären Risikofaktoren (z. B. art. Hypertonie, Rauchen, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie) *oder* Komorbiditäten (vaskuläre Erkrankungen, Kopfschmerzerkrankungen, v.a. Migräne) zur Diagnosesicherung zusätzlich empfohlen:
  - Vorliegen einer spinalen Läsion
  - Liquor-Positivität
  - CVS-Positivität

Wie viele dieser Kriterien zur Diagnosestellung erfüllt sein müssen, ist nicht definiert:

Empfehlung A7 **(Konsens)**: Bei Erkrankten mit Erstmanifestation ab dem 50. Lebensjahr oder relevanten Ko-Morbiditäten soll bei Stellung der Diagnose *mindestens eines* der folgenden zusätzlichen Kriterien erfüllt sein:

- Vorliegen einer spinalen Läsion
- Liquor-Positivität
- CVS-Positivität

Neu 2025

A.2.8 Anforderungen an die MRT-Bildgebung

Auch wenn die neuen MRT-Zeichen CVS und PRL zu begrüßen sind, sind die dafür notwendigen Untersuchungssequenzen noch nicht flächendeckend verfügbar, und auch die Expertise zur Auswertung muss erst noch entstehen. Weitere Sequenzen in den Untersuchungsprotokollen benötigen zudem weitere Untersuchungszeit, was die Durchführbarkeit bzw. Tolerierbarkeit eines solchen MRT-Scans sowohl aus der

Perspektive des Untersuchenden als auch der Perspektive der oder des Untersuchten beeinträchtigen kann.

Gleichzeitig ist die Bestimmung der neuen MRT-Zeichen nur in gewissen Situationen erforderlich, um die MS-Diagnose stellen zu können - es ist zu erwarten, dass für einen Großteil der Patient*Innen eine Diagnosestellung auch mit der etablierten Diagnostik weiterhin möglich ist.

Insofern ist zumindest für eine Übergangszeit auch ein abgestuftes Vorgehen bei der MRT-Diagnostik sinnvoll:

Empfehlung A8 **(Konsens)**: Die neuen MRT-Zeichen CVS und PRL sollen für die Diagnosestellung der MS etabliert und genutzt werden.

Neu 2025

Empfehlung A9 **(Konsens)**: Erfolgt die MS-Diagnosestellung bei MS-typischen Symptomen oder bei Verdacht auf eine von Beginn an progrediente MS-Verlaufsform, ist die Untersuchung auf CVS und PRLs durchzuführen, wenn die Diagnose nicht bereits anhand des Liquorbefundes und/oder der Zahl der betroffenen ZNS-Regionen gestellt werden kann.

Neu 2025

Empfehlung A10 **(Konsens)**: Wird die bildgebende Diagnostik bei unspezifischen Symptomen veranlasst oder ergibt sich der Verdacht auf eine demyelinisierende ZNS-Erkrankung erst im Verlauf einer MRT-Untersuchung, ist eine Untersuchung auf CVS nur dann sinnvoll, wenn mind. zwei der fünf anatomischen Regionen (periventrikulär, kortikal/juxtakortikal, infratentoriell, Rückenmark, N. optikus) MS-typische Veränderungen in der MRT zeigen.

Neu 2025

A.3 Differenzialdiagnose

Die aktuellen McDonald-Kriterien erlauben es, die Diagnose einer MS früh zu stellen. Die zugrunde liegenden MRT-Befunde sind aber nicht immer krankheitsspezifisch, und mit der zunehmenden Verringerung der geforderten MRT-Befunde erscheint eine ansteigende Zahl falsch positiver Diagnosen möglich. Eine Standardisierung der MRT-

Bildgebung kann hier Abhilfe schaffen. Um die Spezifität der Diagnose zu gewährleisten, müssen außerdem mögliche Differenzialdiagnosen der MS entweder klinisch *per se* ausreichend unwahrscheinlich sein oder konsequent ausgeschlossen werden. Eine sorgfältige Anamnese und neurologische Untersuchung sind daher die Basis der diagnostischen Aufarbeitung – und die Liquoruntersuchung (Tumani et al. 2019) neben der MRT-Diagnostik ein wichtiger paraklinischer Befund.

Empfehlung A11 **(Konsens)**: Es soll – mit Blick sowohl auf die Diagnose als auch auf die Differenzialdiagnostik – bei jeder Patientin / jedem Patienten mit Verdacht auf MS die folgende Diagnostik durchgeführt werden:

- Liquoruntersuchung (Zellzahl und Differenzialzellbild, Laktat, Albumin- und Ig-Quotienten nach Reiber, Untersuchung auf liquorspezifische oligoklonale Banden (OKB) und / oder Bestimmung des kFLC-Index)
- Borrelien- und Lues-Serologie (im Serum, bei positivem Befund auch im Liquor)

Modifiziert 2025

Empfehlung A12 **(Konsens)**: Außerdem kann die Untersuchung auf eine intrathekale Bildung von Antikörpern gegen Masern-, Röteln- und Varizella-Zoster-Viren (MRZ-Reaktion) erwogen werden. Elektrophysiologische Untersuchungsmethoden können auch für die Differenzialdiagnostik erwogen werden.

Modifiziert 2025

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

Empfehlung A13 **(Konsens)**: Eine ergänzende laborchemische oder zusatzdiagnostische Abklärung soll aber immer dann durchgeführt werden, wenn es Hinweise auf mögliche Differenzialdiagnosen gibt, z. B.:

- Auffälligkeiten in der Liquordiagnostik: keine oligoklonalen Banden im Liquor; Pleozytose > 50 / µl, ausgeprägte Schrankenstörung, intrathekale IgA-Synthese:
    - DD u.a. virale oder bakterielle Infektionen; andere (systemische) Autoimmunerkrankungen (s. a. Kapitel E: NMOSD, MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen); vaskuläre Genese

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

Geprüft 2025

B. Multiple Sklerose: Schubtherapie

B.1 Definition eines MS-Schubs

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

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

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

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

B.2 Therapie des MS-Schubs

B.2.1 Therapie mit Glukokortikosteroiden

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

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

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

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

Kürzlich erfolgte im MSBase Register eine Analyse von multizentrischen Daten, die auf einen schwachen positiven Effekt einer hochdosierten Steroidtherapie gegenüber keiner Therapie auf die langfristige residuelle Beeinträchtigung hindeutet (Roberts et al. 2025).

Die Wahl des GKS-Präparats

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

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

Empfehlung B1 **(Konsens)**: Die Indikation zur Schubtherapie mittels Glukokortikosteroiden (GKS) soll in Abhängigkeit von der Schubschwere (Auswirkung auf den Gesamt-EDSS oder Scores der einzelnen funktionellen Systeme oder die Lebensqualität beeinträchtigende Symptome), Verträglichkeit und Wirksamkeit einer etwaigen früheren hoch dosierten GKS-Therapie, Komorbiditäten und relativen Kontraindikationen gestellt werden. Therapiestandard ist primär die hochdosierte GKS-Behandlung.

Geprüft 2025

Empfehlung B2 **(Konsens)**: Eine GKS-Therapie sollte möglichst bald nach Beginn der klinischen Symptomatik mit Methylprednisolon in einer Dosis von 500–1.000 mg/Tag über 3–5 Tage begonnen werden.

Geprüft 2025

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

Zwei kleinere Studien zeigten, dass ein orales Ausschleichen einer hoch dosierten GKS-Therapie vermutlich keinen zusätzlichen Nutzen hat (Perunal et al. 2008; Bazi et al. 2021).

Hoch dosierte orale versus intravenöse Therapie

Eine Cochrane-Analyse aus dem Jahr 2012 konnte in den fünf berücksichtigten Studien (215 Personen) hinsichtlich klinischer (Schubrückbildung nach vier Wochen), radiologischer (Kontrastmittelaufnahme) und pharmakologischer Endpunkte keine signifikanten Unterschiede zwischen oraler und intravenöser Gabe zeigen (Burton et al. 2012). Nur drei Studien untersuchten eine EDSS-Veränderung nach vier Wochen, zwei Studien untersuchten MRT-Parameter. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine Metaanalyse aus dem Jahr 2017 (Liu et al. 2017). Nicht berücksichtigte weitere randomisierte Studien bei MS bzw. Optikusneuritis sind in Tabelle A1 aufgeführt. Auch in diesen Studien fand sich kein Vorteil einer i. v. gegenüber einer oralen Gabe.

Sicherheit und Verträglichkeit waren vergleichbar. Anders als MP i. v. ist orales MP nicht speziell für die Schubtherapie bei MS zugelassen, jedoch für Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden bedürfen. Außerdem ist zu beachten, dass MP in Deutschland als zugelassene Fertigarznei nur in einer maximalen Dosis von 40 mg / Tablette erhältlich ist.

Nebenwirkungen

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

2012), die Studie von Le Page et al. mehr Schlafstörungen (oral 77 / 100, i. v. 63 / 99) (Le Page et al. 2015).

Weitere Nebenwirkungen von GKS und daraus resultierende Kontraindikationen für eine GKS-Therapie sind dem Qualitätshandbuch des KKNMS (https://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de) zu entnehmen.

Statement B3 **(Konsens)**: Eine i. v.-Applikation von GKS zur Schubtherapie ist der derzeit klinisch etablierte Standard.

Geprüft 2025

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

Statement B4 **(Konsens)**: Eine orale Hochdosis-GKS-Therapie ist daher eine Alternative zur intravenösen Applikation.

Geprüft 2025

Praktische Aspekte in der Durchführung

Empfehlung B5 **(Konsens)**: Vor Beginn einer Schubtherapie sollen folgende Untersuchungen erfolgen:

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

Geprüft 2025

Empfehlung B6 **(Konsens)**:

- Die Behandelten sollen über mögliche Nebenwirkungen aufgeklärt werden
- GKS sollten in einer Dosis am Morgen gegeben werden, um das Auftreten von Schlafstörungen zu reduzieren
- Blutdruck, Blutzucker und Serumelektrolyte sollen unter und nach der Therapie engmaschig kontrolliert werden

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

Geprüft 2025

Empfehlungen zu weiteren Aspekten der praktischen Durchführung sind dem Qualitätshandbuch des KKNMS (https://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de) zu entnehmen.

Bewertung des Therapieeffekts / Eskalation der Therapie

Empfehlung B7 **(Konsens)**: Bei unzureichendem Effekt einer GKS-Therapie und anhaltendem alltagsrelevantem neurologischem Defizit in der standardisierten neurologischen Untersuchung bzw. die Lebensqualität beeinträchtigenden Symptomen soll eine Eskalation der Schubtherapie erfolgen.

Geprüft 2025

Empfehlung B8 **(starker Konsens)**: Für die Eskalation der Schubtherapie kann eine erneute hoch dosierte MP-Therapie mit bis zu 2.000 mg / d über 3–5 Tage erwogen werden, hinsichtlich klinischer Endpunkte gibt es hierfür jedoch keine Evidenz. Je nach Schwere und Dauer der Symptome kann alternativ bzw. konsekutiv die Durchführung einer Plasmapherese oder Immunadsorption erwogen werden.

Geprüft 2025

B.2.2 Plasmapherese / Immunadsorption

Als Therapieeskalation einer auf GKS nicht ausreichend ansprechenden Schubsymptomatik hat sich die Apherese-Therapie mittels Plasmapherese (PE) bzw. Immunadsorption (IA) etabliert, ohne dass solide kontrollierte Studiendaten vorliegen.

Zu deren Wirksamkeit existieren vor allem retrospektive Kohortenstudien. Die publizierten Ansprechraten aus Kohortenstudien von bis zu > 70 % (Trebst et al. 2009; Ehler et al. 2015) müssen aufgrund fehlender kontrollierter Studien mit Vorsicht interpretiert werden. In einer retrospektiven Studie an Betroffenen mit unzureichendem Ansprechen auf i.v. MP zeigte sich bei den mit PE behandelten Personen (n=23) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne PE (keine PE u.a. wegen fehlender Verfügbarkeit, Ablehnung des Betroffenen; n=21) nach 6 und 24 Monaten ein niedrigerer EDSS. Neben dem Einsatz der PE waren jüngeres Alter und der Nachweis Kontrastmittel aufnehmender Läsionen mit einem besseren klinischen Ergebnis assoziiert (Marrodan et al. 2021).

Die bisher publizierten Klasse-I-Evidenz-Studien sind wegen der nur geringen Zahlen Behandelter mit zum Teil heterogenen Krankheitsbildern sowie der Begleittherapien nur wenig aussagefähig (Weiner et al. 1989; Weinshenker et al. 1999).

Auch wenn ein früher Einsatz der PE / IA pathophysiologisch sinnvoll erscheint und in älteren retrospektiven Studien ein früher Therapiebeginn innerhalb von etwa sechs bis acht Wochen nach Schubbeginn ein Prädiktor für einen positiven Effekt war (Weinshenker et al. 1999; Keegan et al. 2002), konnten neuere, ebenfalls nicht randomisierte Arbeiten keine einheitlichen Ergebnisse hinsichtlich der Korrelation zwischen dem Zeitpunkt der Therapie ab Symptombeginn und Therapieansprechen zeigen (Trebst et al. 2009; Correia et al. 2018; Blechinger et al. 2021). In nur einer dieser Studien an 118 Betroffenen (98 mit schubförmiger MS) war die Wahrscheinlichkeit einer klinischen Besserung bei einem kürzeren Abstand zum Schubbeginn höher (Blechinger et al. 2021).

Ein unzureichendes oder fehlendes Ansprechen einer Schubsymptomatik auf GKS mit der Notwendigkeit einer PE schließt ein positives Ansprechen auf GKS bei einem weiteren Schub nicht aus (Ehler et al. 2017). Ob bei nicht ausreichendem Ansprechen von Schüben zunächst auf eine höher dosierte GKS-Dosis oder direkt auf eine PE / IA eskaliert werden soll, ist noch unklar. In einer retrospektiven Studie an 193 Fällen, die als Eskalationstherapie entweder eine PE (n = 66) oder eine Zweitgabe ultrahochdosierter Steroide (n = 127) erhielten, war die PE effektiver als eine höher dosierte GKS-Therapie (Pfeuffer et al. 2019). Auch eine prospektive Beobachtungsstudie zum Nutzen einer ultrahochdosierten GKS-Therapie (MP 2.000 mg / d über fünf Tage (26 Behandelte)) im Vergleich zur Immunadsorption (sechs IA, jeden zweiten Tag (16 Behandelte)) nach unzureichendem Ansprechen eines MS-Schubs auf 1.000 mg MP / d über fünf Tage liegt vor. Die projektierte Zahl von 204 Behandelten konnte aus formalen Gründen nicht erreicht werden (fehlende Kostenübernahme der IA durch die Kostenträger im Verlauf); mit der IA behandelte Patientinnen und Patienten hatten jedoch nach drei und sechs Monaten eine höhere Chance auf eine klinisch relevante Besserung (Pfeuffer et al. 2022). Limitationen dieser Studie waren neben der geringen Zahl an Teilnehmern und Teilnehmerinnen die fehlende Randomisierung, sodass aus

dieser Studie noch keine Empfehlung abgeleitet werden kann.

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

Nebenwirkungen und Komplikationen (Kaplan et al. 2012) der PE / IA sind dem Qualitätshandbuch des KKNMS (https://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de) zu entnehmen.

Empfehlung B9 **(Konsens)**: Bei anhaltendem behinderndem neurologischem Defizit in der standardisierten neurologischen Untersuchung bzw. die Lebensqualität beeinträchtigenden Symptomen nach Abschluss der GKS-Pulstherapie oder bei unter GKS-Therapie progressiven besonders schweren Schüben sollte eine PE bzw. IA durchgeführt werden. Die Entscheidung soll individuell nach Verfügbarkeit und individuellen Faktoren der Patientin / des Patienten getroffen werden. Pathophysiologisch orientiert sollte eine PE / IA in den ersten sechs bis acht Wochen nach Schubbeginn erfolgen, für den bestmöglichen Zeitraum existiert jedoch keine Evidenz. Eine PE / IA soll in darauf spezialisierten MS-Zentren durchgeführt werden, sie bedarf einer Aufklärung der / des Behandelten in schriftlicher Form.
Geprüft 2025

Empfehlung B10 **(starker Konsens)**: Eine PE- oder IA-Behandlung kann bereits zu einem früheren Zeitpunkt erwogen werden, insbesondere wenn die individuelle Situation der Patientin bzw. des Patienten eine ultrahochdosierte intravenöse GKS-Pulstherapie nicht ermöglicht oder die Patientin bzw. der Patient bei einem vorausgehenden Schub bereits sehr gut auf eine PE / IA angesprochen hat.
Geprüft 2025

C. Lebensstil-Management bei MS

Aufgrund des jahrzehntelangen Verlaufs der MS, der großen Unterschiede hinsichtlich Krankheitsintensität, Symptomen und Beeinträchtigungen und der begrenzten Teilwirksamkeit aller therapeutischer Maßnahmen bedarf es eines ganzheitlichen Gesundheitskonzepts, dessen erster Baustein die Frage ist: Wie kann ich durch meine Lebensführung hinsichtlich körperlicher Aktivität, Ernährung, Rauchen und psychologischer Faktoren „meine“ MS langfristig positiv beeinflussen? An Daten der ‚UK Biobank‘ von über 500.000 Einwohnern zwischen 40-69 Jahren konnte kürzlich gezeigt werden, dass die Kombination von gesunder Ernährung, gesundem Schlaf und ausreichender körperlicher Aktivität biologisches Altern und Mortalität signifikant verlangsamt (Liu et al. 2024). Diese Effekte sollten bei MS genutzt werden, um die beschleunigten Hirnalterungsprozesse zu bremsen.

C.1 Körperliche Aktivität, Sport und Training

Körperliche Aktivität umfasst alle Formen von Bewegung. Dazu zählen unter anderem die Aktivität im Alltag und Beruf, Haus- und Gartenarbeit (in der Folge aktiver Lebensstil genannt), sowie sportliche Aktivitäten. Insofern Sport regelmäßig und mit einem spezifischen Ziel (z.B. die Verbesserung von Ausdauer oder Kraft) betrieben wird, spricht man von Training und Bewegungstherapie. Dabei verfolgt Bewegungstherapie das Ziel der Wiederherstellung oder Stärkung von Körperfunktionen und -Strukturen, der Förderung von Gesundheitskompetenz und der Hinführung zu einem körperlich aktiven Lebensstil. Bewegungstherapie wird idealerweise ärztlich verordnet und durch einen Fachtherapeut oder eine Fachtherapeutin geplant und angeleitet.

Zahlreiche epidemiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass die Schrittzahl, als objektives Maß für die körperliche Aktivität, sowie die körperliche Fitness, die maßgeblich durch die Ausdauer und Kraft eines Individuums definiert wird, hochrelevante Prädiktoren für die Gesundheit darstellen. Dies gilt für die Gesamtmortalität, die Prävention chronischer Erkrankungen sowie die allgemeine Gebrechlichkeit und das Risiko von Stürzen (Ramsey et al. 2021; Lang et al. 2024). Schon 7.500 Schritte / Tag reduzieren die Gesamtmortalität (Lee et al. 2019). Eine aktuelle Kohortenstudie aus dem Vereinigten Königreich konnte zeigen, dass ab 150 Minuten körperlicher Aktivität, selbst wenn sie nur am Wochenende geleistet wird, das Risiko für das Auftreten neurodegenerativer Erkrankungen relevant vermindert werden kann (Min et al. 2024). Bei MS zeigt ein systematisches Review (Bokova et al. 2024), dass regelmäßiges Gehen alleine schon Mobilitätstests verbessern kann. Bezogen auf neurologische Funktionalität zeigt ein Review keine klare Verbesserung allgemeiner kognitiven Fähigkeiten durch Sport (Ciria et al. 2023). Auch für die MS sind die Daten zur Besserung kognitiver Leistungen durch Sport nicht eindeutig (Gharakhanlou et al. 2021;

Li et al. 2023). Allerdings finden sich sehr gute Hinweise, dass Training die mentale Gesundheit und Lebensqualität bei MS verbessert (Beratto et al. 2024).

Menschen mit MS weisen im Vergleich zu nicht betroffenen Menschen unabhängig vom Grad der Einschränkung ein reduziertes körperliches Aktivitätsniveau und eine eingeschränkte Fitness auf (MacDonald et al. 2023; Schlagheck et al. 2024).

Grundsätzlich gelten für Menschen mit MS die Bewegungsempfehlungen der WHO[4]. Aktiver Lebensstil und körperliches Training müssen dabei unterschieden werden. Körperliche Inaktivität und insbesondere Sitzzeiten sollen reduziert werden und gleichzeitig die Schrittzahl erhöht werden. Die WHO empfiehlt 75-150 Minuten pro Woche intensive (z.B. Joggen, Schwimmen, Ballsport) oder 150-300 Minuten moderate (z.B. Walken, Wandern) körperliche Aktivität, sowie zweimal pro Woche die Durchführung eines Ganzkörper-Krafttrainings. An den Beeinträchtigungsgrad im EDSS angepasste Empfehlungen zur Lebensstilaktivität und zum Training für MS wurden 2020 in einem Konsensuspapier vorgestellt (Kalb et al. 2020; siehe Kasten).

MS-Trainingsempfehlungen (nach Kalb 2020)

- **EDSS 0-6.5:**

Aerobes Training: 2-3x / Woche à 10-30 Minuten bei moderater Intensität (40–60% der maximalen Sauerstoffaufnahmekapazität bzw. maximalen Herzfrequenz) kombiniert mit 2-3x / Woche Krafttraining (5-10 Übungen mit je 8-15 Wiederholungen) sowie Beweglichkeits- und Balancetraining.

Intensives aerobes Training: bis zu 5x / Woche à 40 Minuten mit 80% der maximalen Sauerstoffaufnahmekapazität bzw. maximalen Herzfrequenz, zusätzlich Hochintensitäts-Intervalltraining 1x / Woche mit 5 Intervallen von 30-90 Sekunden mit 90-100% der maximalen Herzfrequenz.

Angestrebt werden sollten zusätzlich 150 Minuten in der Woche aktiver Lebensstil, bsp. mindestens 7500 Schritte / Tag.

- **Ab EDSS 7.0:**

Tägliches Training bis zu 20 Minuten, evtl. unterteilt in mehrere Einheiten oder auch ein Intervalltraining mit 6x 3 Minuten Belastung empfohlen. Zusätzlich wird Atemtraining und Beweglichkeitstraining empfohlen.

Im bislang größten systematischen Review von Latimer-Cheung et al. (2013) findet sich eine überzeugende Evidenz, dass aerobes Training die physische Kapazität bei MS erhöht. Ebenso kann Krafttraining nicht nur die Muskelkraft, sondern auch Mobilität, Balance und motorische Alltagskompetenz verbessern (Kjolhede et al. 2012). Bisher schwach ist die Evidenz für einen krankheitsmodifizierenden Effekt, was aber auch

[4] https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/337001/9789240014886-eng.pdf?sequence=1

maßgeblich an der Qualität der Studien liegt (Proschinger et al. 2022). Angesichts der prognostischen Bedeutung von Komorbiditäten wie Adipositas, Diabetes Typ 2 und Hypertonus auf den Verlauf der MS hat körperliche Aktivität zumindest über diesen Weg Einfluss auf den Krankheitsverlauf (Marrie 2017).

Neuere Daten sprechen für einen Nutzen eines so genannten Hochintensitäts-Intervalltrainings (HIIT) ohne besondere Risiken für Menschen mit MS (Campbell et al. 2018). Der Umfang des Trainings sollte aber an die vorhandene Beeinträchtigung und vor allem an die Vorerfahrung angepasst werden. Gerade bei höhergradig beeinträchtigten Personen kann ein Intervalltraining längere Trainingszeiten ermöglichen.

Informationen zur allgemeinen körperlichen Aktivität und insbesondere zum Kraft- und Ausdauertraining haben eine hohe Relevanz in MS-Therapiegesprächen. Idealerweise wird schon in einem frühen Erkrankungsstadium bzw. kurz nach Diagnosestellung eine Erhebung des Fitnessstatus (Ausdauer, Kraft und Gleichgewicht) angestrebt und basierend auf dieser eine individualisierte Trainingsempfehlung gegeben / ausgesprochen. Angesichts der mannigfaltigen Barrieren für einen Start und eine Adhärenz zu einem körperlich aktiven Lebensstil sind unterstützende Strukturen und Programme notwendig.

Empfehlung C1 **(starker Konsens)**: Ab dem Zeitpunkt der Diagnose soll jede Person mit MS über den Nutzen von Kraft- und Ausdauertraining sowie über aktuelle Empfehlungen für körperliche Aktivität informiert werden. Bis EDSS 7.0 sollen nach WHO-Empfehlung minimal 75 Minuten intensives oder 150 Minuten moderates Ausdauertraining in der Woche erfolgen. Idealerweise sollte regelmäßig eine Erhebung des Fitnessstatus erfolgen. Das Ausmaß der körperlichen Aktivität sollte immer wieder abgefragt werden, um hier motivational wirksam werden zu können.

Geprüft 2025

C.2 Ernährung und Gewicht

Neben einer genetischen Disposition sind die Entstehung und der Verlauf der MS wesentlich von Umweltfaktoren geprägt (Rothhammer und Quintana 2016). Die Ernährung als veränderlicher Umweltfaktor steht aktuell im Fokus. Während unter Betroffenen häufig die Frage nach dem Einfluss spezifischer Diäten oder einzelner Nahrungsinhaltsstoffe auf den Verlauf der Erkrankung diskutiert wird, mehren sich wissenschaftliche Hinweise, dass eher das Ernährungsmuster insgesamt – eventuell vermittelt über assoziierte Komorbiditäten – einen Einfluss ausüben könnte. Die komplexen Daten sind kürzlich in zwei systematischen Reviews zusammengefasst worden (Tredinnick und Probst 2020; Snetseelaar et al. 2023).

Dass die Ernährung grundsätzlich von Bedeutung sein kann, legen nicht zuletzt die in den letzten Jahren erlangten Erkenntnisse zur Rolle des Mikrobioms und des Darms als immunologisches Organ nahe. Trotz der erheblichen forschungsmethodischen Schwierigkeiten gibt es mittlerweile klare Hinweise darauf, dass das Mikrobiom bei MS verändert ist (iMSMS Consortium 2022). Allerdings können aufgrund der momentan noch begrenzten Datenlage – ebenso wie in der Allgemeinbevölkerung – daraus noch keine therapeutischen Empfehlungen abgeleitet werden.

Zudem ist bekannt, dass Mikronährstoffe (Mineralstoffe, Spurenelemente und Vitamine) sowie sekundäre Pflanzenstoffe aus der Nahrung (u.a. Isoflavone; Jensen et al. 2021) in vielfältiger Weise an Prozessen beteiligt sind, die direkt oder indirekt mit der MS zu tun haben könnten (Holton und Kirkland 2020). Insofern ist es naheliegend, dass sowohl in der Primärprävention als auch bei bereits Erkrankten eine ausreichende Versorgung mit allen Mikronährstoffen über die Nahrung sichergestellt und eventuell bestehende Nährstoffmängel ausgeglichen werden sollten.

Supplementationsstudien zur Wirkung von spezifischen anti-oxidativen Substanzen zeigen zwar Effekte in experimentellen Arbeiten - bisher konnten jedoch keine konsistenten klinischen Effekte nachgewiesen werden. Dies gilt auch für Nahrungsinhaltsstoffe, die den zellulären Energiehaushalt und die neuronale Funktion / Regeneration unterstützen sollen (Holton und Kirkland 2020; Marx et al. 2020; Parks et al. 2020), die Modulation der Fettsäurezufuhr durch Supplemente (Parks et al. 2020) und die Rolle von kurzkettigen Fettsäuren wie der Propionsäure (Duscha et al. 2020), für die randomisierte klinische Studien noch ausstehen.

Für spezifische Diätformen (z.B. intermittierendes Fasten, ketogene Ernährung, Swank Diet, Wahl's Diet) liegen bisher keine Studien ausreichend guter Qualität vor, die einen positiven Effekt zweifelsfrei belegen könnten (Parks et al. 2020; Tredinnick und Probst 2020; Snetselaar et al. 2023).

Aus verschiedenen experimentellen Untersuchungen ist bekannt, dass eine salzreiche Ernährung entzündliche Prozesse im Nervensystem fördern und beschleunigen kann. Die Ergebnisse aus zellulären Untersuchungen, Tierstudien sowie kleine Beobachtungsstudien beim Menschen zum Einfluss von Kochsalz auf die MS sind aber bislang widersprüchlich (Koch-Henriksen und Lauer 2017; Probst et al. 2019).

Bekannt ist auch, dass Fettleibigkeit das Risiko, an einer MS zu erkranken, erhöht (Rasul et al. 2018). Dies gilt vor allem für Übergewicht und Adipositas im Jugendalter, aber nach neueren Daten auch im Erwachsenenalter (Vandebergh et al. 2022). Erste Studien deuten außerdem darauf hin, dass Adipositas mit einem erhöhten Risiko der Konversion von CIS zu gesicherter MS (nach McDonald Kriterien) (Escobar et al. 2021) sowie mit einem ungünstigeren Verlauf (Tettey et al. 2017; Lutfullin et al. 2023) verbunden sein könnte. Übergewicht und Adipositas sind mit einem Lebensstil assoziiert, der durch Bewegungsmangel und eine sogenannte „westliche Kost“ gekennzeichnet ist. Diese

beinhaltet die häufige Aufnahme sehr energiedichter und stark verarbeiteter Lebensmittel und Getränke (z.B. Fast Food, salzige Snacks, Fleisch- und Wurstwaren, Weißmehlprodukte, Limonaden), was bei geringer Sättigungswirkung dieser Lebensmittel zu einer zu hohen Energieaufnahme in Relation zum Energieverbrauch und damit langfristig zur Gewichtszunahme führt (Mozaffarian 2016). Die molekularen Mechanismen, die zu einer Risikoerhöhung durch Übergewicht und Adipositas führen, sind noch unklar.

Das Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren (z.B. Rauchen, Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen) und kardiovaskulärer Komorbiditäten (z.B. Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit) ist bei MS-Betroffenen mit einem höheren Risiko für einen schlechteren Verlauf (Tettey et al. 2017; Maric et al. 2022); einer früher auftretenden Gangstörung sowie möglicherweise mit mehr Läsionen und Gehirnatrophie assoziiert (Kappus et al. 2016; Lutfullin et al. 2023).

Systematische Analysen von Kohortenstudien belegen, dass eine gesunde Ernährung, oft auch mediterrane Kost genannt, mit einer signifikanten Verringerung des Risikos für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes Typ 2, der Gesamtsterblichkeit aber auch neurodegenerativer Erkrankungen (z.B. Parkinson-Erkrankungen, Demenzen) verbunden ist (Morze et al. 2020). Diese ist gekennzeichnet durch eine pflanzenbetonte Kost (Gemüse, Obst, Hülsenfrüchte, Vollkornprodukte), die Bevorzugung von Fetten aus Pflanzenölen, Nüssen und Fisch und moderate Mengen an Milchprodukten. In randomisierten kontrollierten Studien führte ein gesundes Ernährungsmuster zu bedeutsamen Verringerungen für Risiken wie Bluthochdruck und Fettstoffwechselstörungen. Vor diesem Hintergrund scheint es besonders sinnvoll zu sein, MS-Betroffene zu einer ausgewogenen, auf die kardiovaskuläre Gesundheit positiv wirksamen Ernährungsweise zu raten und sie bei deren Umsetzung zu unterstützen. Als Orientierung können die 2024 aktualisierten lebensmittelbasierten Ernährungsempfehlungen für Deutschland der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) dienen[5]. Das 11 Punkte Konzept dieser Empfehlungen umfasst:

1. Am besten Wasser trinken
2. Obst und Gemüse – viel und bunt
3. Hülsenfrüchte und Nüsse regelmäßig essen
4. Vollkorn ist die beste Wahl
5. Pflanzliche Öle bevorzugen
6. Milch und Milchprodukte jeden Tag
7. Fisch jede Woche
8. Fleisch und Wurst – weniger ist mehr
9. Süßes, Salziges und Fettiges – besser stehen lassen
10. Mahlzeiten genießen
11. In Bewegung bleiben und auf das Gewicht achten

[5] nachzulesen unter: https://www.dge.de/wissenschaft/fbdg/

Empfehlung C2 **(starker Konsens)**: MS-Patientinnen und -Patienten soll zu einer nach aktuellen Ernährungsstandards ausgewogenen Ernährung und in Bezug auf die kardiovaskuläre Gesundheit präventiv wirksamen Ernährungsweise geraten werden. Diese soll sich an den aktuellen lebensmittelbezogenen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) orientieren. Für Unterstützung bei der Veränderung ungünstiger Essgewohnheiten sollte bei Bedarf Ernährungsberatung verordnet werden.

Geprüft 2025

Empfehlung C3 **(starker Konsens)**: MS-Patientinnen und Patienten sollen über den negativen Einfluss von Übergewicht, Adipositas und kardiovaskulären Risiken aufgeklärt werden. Die Patientinnen und Patienten sollen auf die Möglichkeiten zur Behandlung des Übergewichts hingewiesen werden.

Geprüft 2025

C.3 Vitamin D

Vitamin D gehört zu den fettlöslichen Steroiden (Calciferole). Cholecalciferol (Calciol, Vitamin D3) wird unter Einfluss des Sonnenlichts in der Haut synthetisiert. In den Nieren ist es als Calcitriol an der Regulation des Knochenstoffwechsels beteiligt; außerdem hat es Einfluss auf die Expression zahlloser Gene in Zellen des Immunsystems, des Herz-Kreislauf-Systems und neurologischer Strukturen (Maretzke et al. 2020).

Epidemiologische Studien zeigen eine höhere Prävalenz der MS in Breitengraden mit geringerer Sonnenlichtexposition (Simpson et al. 2019). Dieses Phänomen ist zumindest zum Teil Vitamin D vermittelt (Hedström et al. 2019; Smolders et al. 2019). Zumindest unter kaukasischen Personen ist das Risiko, an einer MS zu erkranken, bei niedrigen Vitamin D Spiegeln erhöht, wie epidemiologische Daten aus Skandinavien zeigen (Munger et al. 2017), wobei nicht klar ist, ob dies auf vulnerable Lebensphasen (z.B. die Adoleszenz) beschränkt ist. In einer retrospektiven Analyse einer großen KIS-Kohorte konnte zudem gezeigt werden, dass der Vitamin D Spiegel auch einen Einfluss auf Krankheitsschwere und -verlauf der Multiplen Sklerose zu haben scheint (Ascherio et al. 2014).

Die individuelle Vitamin D Versorgung lässt sich anhand des Calcidiol (25-Hydroxy-Cholecalciferol)-Spiegels im Blut überprüfen. Dabei gelten folgende Richtwerte:

Vitamin D Serumspiegel (25-Hydroxy-Cholecalciferol) in nmol/l (µg/l bzw. ng/ml)

Mangel:	< 30 (< 12)
Suboptimale Versorgung:	30 - < 50 (12 - < 20)
Zielbereich:	50-125 (20-50)
Sehr hohe Werte:	> 125 (> 50)

Die Einnahme von Vitamin D in hohen Dosen kann akut toxisch (Hyperkalzämie) und langfristig gesundheitsschädlich (Nierensteine, Nierenverkalkungen und letztendlich Abnahme der Nierenfunktion) sein. Auch liegen Hinweise aus großen Kohortenstudien und klinischen Studien darauf vor, dass eine dauerhaft über den Empfehlungen liegende Zufuhr von Vitamin D durch Supplemente mit einer erhöhten Gesamtmortalität und kardiovaskulären Mortalität verbunden ist (Bundesinstitut für Risikobewertung 2020). Eine dauerhafte Zufuhr von bis zu 4.000 IE Vitamin D3 täglich gilt für Erwachsene als sicher (EFSA Panel 2012). Dagegen sind Risiken durch das – trotz fehlender Studien zur Wirksamkeit – seit einigen Jahren propagierte „Coimbra-Protokoll“, bei dem Vitamin D3 anhand des Parathormon-Spiegels auf Tagesdosen von bis zu 60.000 IE titriert wird, nicht auszuschließen. Auch gibt es Hinweise darauf, dass Vitamin D Dosierungen, die zu einer Hyperkalzämie führen, proinflammatorische und somit negative Effekte auf Autoimmunerkrankungen haben können (Häusler et al. 2019).

Erste kleinere Studien konnten jedoch nicht beweisen, dass eine Vitamin-D-Supplementierung den Verlauf der Erkrankung prospektiv positiv beeinflussen kann (Jagannath et al. 2018), genauso wenig wie die zuletzt publizierten randomisierten Studien SOLAR (Hupperts et al. 2019) und CHOLINE (Camu et al. 2019). Allerdings fanden sich positive Effekte auf die MRT-Aktivität. Auch die Daten der kürzlich vorgestellten französischen D-lay MS Studie (Thuvenot et al. 2024) lassen keinen klaren Schluss zu.

Empfehlung C4 **(starker Konsens)**: Bei Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose sollte der Vitamin D Spiegel überprüft werden. Besteht ein Mangel, soll dieser ausgeglichen werden, idealerweise durch eine tägliche oder wöchentliche medikamentöse Supplementation.

Geprüft 2025

Empfehlung C5 **(starker Konsens)**: Auch bei Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose und Vitamin D Spiegeln im Normbereich kann eine weitere Vitamin D Supplementation in den hochnormalen Bereich von 50-125 nmol/l erwogen werden. In diesem Fall soll die Patientin / der Patient darüber aufgeklärt werden, dass ein positiver Effekt dieser Behandlung nicht bewiesen ist. Die

langfristige tägliche Zufuhr über Supplemente sollte nicht mehr als 4.000 IE (< 100 µg) betragen.

Geprüft 2025

Empfehlung C6 **(starker Konsens):** Vitamin D Ultra-Hochdosistherapien sollen nicht verabreicht werden, da dabei ein gesundheitlihes Risiko nicht auszuschließen ist.

Geprüft 2025

C.4 Osteoporose

Osteoporose ist eine häufige Knochenstoffwechselerkrankung, bei der die Knochendichte reduziert ist. Um das 40. Lebensjahr beträgt bei Patienten und Patientinnen das Risiko für eine Osteopenie 43% (Metaanalyse bei Azadvari et al. 2022). Vor diesem Hintergrund wird MS als ein Risikofaktor für Osteoporose angesehen.

In der S3 Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose“ des Dachverbandes Osteologie (DVO 2023) wird aufgrund des Risikofaktors MS ein Screening bei Frauen ab der Menopause und bei Männern ab dem 50. Lebensjahr empfohlen. Als zusätzliche Risikofaktoren für eine Osteoporose bei MS wurden in verschiedenen epidemiologischen Untersuchungen folgende Parameter identifiziert: Krankheitsdauer > 7 Jahre, EDSS > 3 und mehr als 15 g Glukokortikoid-Lebensdosis sowie eine längerfristige Antidepressivatherapie (Huang et al. 2015). MS-Betroffene weisen daher ein erhöhtes Frakturrisiko auf, welches auf Grund mehrerer MS-Symptome zusätzlich steigt: Einschränkungen der Gangsicherheit (Paresen, Spastik, eingeschränkte Bewegungskoordination), Sensibilitätsstörungen, Doppelbilder, verringerte Sehkraft, etc.

Zur Diagnostik gehören eine Knochendichtemessung sowie Laboruntersuchungen (Ca, Phosphat, Na, Vitamin D, AP, Kreatininclearance, BB, CRP, Eiweißelektrophorese, TSH, AP und gGT).

Osteoporose kann mit antiresorptiven Medikamenten behandelt werden. Zusätzlich müssen Lebensstilfaktoren adressiert werden: Strategien zur Reduktion von Stürzen, Reduktion von Rauchen und Alkohol, Optimierung des Vitamin D Status (siehe Kapitel C.3), Calciumzufuhr sowie Steigerung der körperlichen Aktivität. Detaillierte Empfehlungen finden sich in der Osteoporoseleitlinie der DVO (DVO 2023).

Empfehlung C7 **(Konsens)**: Bei MS-Betroffenen sollte ab der Menopause bei Frauen und ab dem 50. Lebensjahr bei Männern eine Knochendichtemessung zur Früherkennung einer Osteoporose erfolgen, insbesondere bei längerer Krankheitsdauer, höherem EDSS und einer Lebensdosis von Steroidäquivalenten von > 15 g. Abhängig vom Befund sollen dann eine osteologische Beratung, Lebensstilmodifikation und medikamentöse Therapie erfolgen.

Geprüft 2025

C.5 Mentale Gesundheit und Stress

Menschen mit MS sind eine vulnerable Gruppe in Hinblick auf mentale Gesundheit und Stress. Deshalb muss die mentale Gesundheit ab Diagnosestellung besonders berücksichtigt werden. Traumatische Lebensereignisse und posttraumatische Belastungsstörungen sind ein Risikofaktor für die Entstehung von Autoimmunerkrankungen und auch für die MS (Review bei von Drathen et al. 2024). Für Stressbelastungen als Auslösefaktor von Schüben liegt eine gewisse Evidenz vor. Erste Kohortenstudien zeigen ferner, dass traumatische Lebensereignisse sich möglicherweise auf die Progression der Erkrankung auswirken (von Drathen et al. 2024). Zudem stellt die MS-Diagnose einen erheblichen Stressfaktor dar. Die Ungewissheit über den weiteren Verlauf fordert die psychologischen Anpassungskompetenzen der Betroffenen massiv. MS-Diagnosemitteilungen werden dabei oft als traumatisierend erlebt (Chalfant et al. 2004). Angst und depressive Reaktionen sind häufig (Salmen et al. 2023; Review bei Rintala et al. 2019).

Ein niedrigschwelliges psychologisches Beratungsangebot im ersten Jahr nach der Diagnosestellung kann hilfreich sein. Verschiedene Studien haben den Nutzen von Stressmanagementinterventionen untersucht (Metaanalyse bei Taylor et al. 2020). Diese reichen von eher akzeptanzorientierten, meditativen Verfahren über kognitive-behaviorale Ansätze bis hin zu eher körperorientierten Verfahren wie Yoga oder autogenem Training. Auch digitale Gesundheitsinterventionen können hilfreich sein. Die bestehende Studienlage adressiert jedoch vor allem / vorrangig depressive Beschwerden bei MS. Ein Nutzen gegen die Angst ist nicht gut belegt. Gruppentherapeutische Verfahren, auch die Erstbetroffenengruppen der Selbsthilfe, können hilfreich sein, sind aber nicht systematisch evaluiert. Eine offene Frage ist ferner, ob Stressmanagementtechniken Einfluss auf die entzündliche Aktivität oder den Verlauf der Erkrankung haben.

Empfehlung C8 **(Konsens):** Die Bedeutung von Stressfaktoren sollte mit MS-Betroffenen immer wieder adressiert werden und Zugänge zu individuell angepassten Beratungs- und Therapieangeboten ermöglicht werden.

Geprüft 2025

C.6 Genussgifte: Rauchen und Alkohol

Es gibt Hinweise, aber keine klare Evidenzlage, dass das Rauchen zu einem erhöhten Risiko führt, an einer MS zu erkranken (Degelman und Herman 2017; Vandebergh et al. 2022). Dagegen beschleunigt Rauchen die Krankheitsprogression (Hempel et al. 2017) und steigert sowohl Schubrate als auch Mortalität. Zusätzlich sinkt die Lebensqualität, und Angst, Depression (McKay et al. 2016) sowie kognitive Einschränkungen (Cortese et al. 2020) sind bei aktiven Rauchern und Raucherinnen häufiger vorhanden. Neben den ohnehin bekannten hochgradigen Risiken des Rauchens für eine große Zahl hierdurch ausgelöster Erkrankungen bestehen hinsichtlich Entstehung und Verlauf einer MS demnach zusätzliche Risiken. Umgekehrt kann ein Rauchstopp diese Risiken wieder verringern (Ramanujam et al. 2015). Auch Passivrauchen oder der Konsum von Kautabak haben einen negativen Einfluss (Wu et al. 2023).

Empfehlung C9 **(starker Konsens):** MS-Patientinnen und Patienten sollen über den negativen Einfluss von Rauchen und Passivrauchen aufgeklärt werden. Die Patientinnen und Patienten sollten zusätzlich auf konkrete Möglichkeiten (z.B. „rauchfrei“ der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung inkl. webbasierter Gruppenschulungen) und zugelassene DiGAs (z.B. „NichtraucherHelden“) zur Raucherentwöhnung hingewiesen werden.

Geprüft 2025

Unklar ist, ob Alkoholkonsum über die vielfältigen allgemeinen Gesundheitsrisiken hinaus spezifisch auch das Risiko und den Verlauf der MS negativ beeinflusst (Hempel et al. 2017). Ein „üblicher“ Alkoholkonsum scheint kein Risikofaktor zu sein, an einer MS zu erkranken (Hedström et al. 2014).

D. Multiple Sklerose: Immuntherapie, Behandlungsschema und Therapieentscheidungen

D.1 Allgemeine Überlegungen zur Immuntherapie

Von den Ergebnissen der großen Therapiestudien lassen sich einige Grundprinzipien zum Einsatz von MS-Immuntherapeutika ableiten. Prinzipiell sind die Effekte von Immuntherapeutika auf die entzündlichen Vorgänge größer, je früher diese im Krankheitsverlauf eingesetzt werden (Hemmer et al. 2014). Die Effekte auf Schubraten, durch Schübe verursachte Behinderungsprogression oder MRT-Parameter im Studienzeitraum sind somit am größten bei schubförmig verlaufender MS und nur noch gering bis marginal bei Betroffenen mit primär oder *nicht aktiver* sekundär progredienter MS (Bates et al. 2011). Ein weiterer eng mit der Krankheitsdauer verknüpfter Parameter für die Wirksamkeit von Immuntherapeutika stellt das Alter der Betroffenen dar. Metaanalysen haben ergeben, dass die Wirksamkeit von Immuntherapeutika mit zunehmendem Alter abnimmt (Weideman et al. 2017; Heesen et al. 2024). Im Einklang mit dieser Analyse zeigen sich stärkere Effekte der Immuntherapeutika bei Kindern und jungen Erwachsenen (Citnis et al. 2015; Gärtner et al. 2018). Im Gegensatz zur abnehmenden Wirksamkeit steigt das Risiko von Infektionen und Neoplasien im Alter im Rahmen der Immunseneszenz an (Kline et al. 2016; Pawelec et al. 2017).

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

Weiterhin ist zu beachten, dass sich die Diagnosekriterien im Laufe der letzten zwei Jahrzehnte stark geändert haben, sodass die in vielen Studien untersuchten Kollektive nicht mehr mit heutigen MS-Betroffenen vergleichbar sind. Auch zeigte sich über die letzten Jahrzehnte, bei aller individuellen Variabilität der Krankheitsverläufe, eine zunehmend bessere Prognose für neu diagnostizierte MS-Betroffene, sodass Vergleiche mit historischen Kollektiven kaum möglich sind. Leider fehlen bis heute verlässliche Marker zur individuellen Vorhersage des Langzeitverlaufs, auch wenn klinische, MRT- und Liquorparameter durchaus zur prognostischen Stratifizierung beitragen können (Tintoré et al. 2015). Weiterhin fehlen bisher Prädiktoren für das individuelle Ansprechen auf eine spezifische Immuntherapie. Fluide Biomarker wie sNfL und sGFAP

haben Potenzial, müssen aber noch weiter validiert werden (Khalil et al. 2024; Samadzadeh & Sleator 2025).

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

Das Dilemma der unzureichenden Definitionen der entzündlichen Aktivität

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

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

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

Als Richtschnur für die behandelnden Neurologinnen und Neurologen, die

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

D.2 Behandlungsschema und konkretes Vorgehen

D.2.1 Ziel und Indikation

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

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

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

Empfehlung D1 **(Konsens)**: Ziele der Immuntherapie sollen die Verhinderung bzw. Reduktion von klinischer Krankheitsaktivität (Schübe und Krankheitsprogression) und der Erhalt der Lebensqualität sein. Ein weiteres Ziel sollte die Reduktion der per Magnetresonanztomographie messbaren subklinischen Krankheitsaktivität sein. Vor Beginn einer Therapie sollen mit dem oder der Betroffenen realistische Therapieziele vereinbart werden.

Geprüft 2025

Empfehlung D2 **(starker Konsens)**: Beim Einsatz der Immuntherapeutika sollen neben den zu erwartenden Therapieeffekten immer auch Verträglichkeit / Sicherheit / schwerwiegende Nebenwirkungen / Komplikationen und Familienplanung / Komorbiditäten / Impfungen adressiert werden. Vor- und Nachteile einer Immuntherapie sollen mit dem oder der Betroffenen ausführlich diskutiert werden.

Geprüft 2025

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

Empfehlung D3 **(starker Konsens)**: Bei Personen mit schubförmiger MS soll eine Immuntherapie begonnen werden. Ein Zuwarten ohne Immuntherapie kann unter engmaschiger Überwachung des Verlaufs nach Diskussion mit dem oder der Betroffenen erwogen werden, wenn aus der initialen Präsentation und/oder im zeitlichen Verlauf eher von einem milden Verlauf ausgegangen werden kann. Hierbei sollten die Schwere des ersten Schubes, dessen Rückbildung, Anzahl der Schübe im Verlauf, MRT-Parameter und Liquorparameter in die Entscheidung einbezogen werden.

Modifiziert 2025

Bezüglich spezifischer Unterschiede der in der Schweiz geltenden Zulassungen der genannten Medikamente sei auf den jeweils aktuellen Kommentar der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft verwiesen (https://www.mdpi.com/2514-183X/7/1/2).

D.2.2 Einteilung der Immuntherapeutika

Die Immuntherapeutika unterscheiden sich in ihrer Wirkstärke. In den Zulassungsstudien wurden in erster Linie die Effekte der Immuntherapeutika auf entzündliche Aktivität in einem Therapiezeitraum von zwei Jahren gezeigt.

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

Statement D4 **(starker Konsens)**: Anhand ihrer relativen Reduktion der entzündlichen Aktivität (Schubrate, MRT-Aktivität, schubbedingte Progression) in den Zulassungsstudien lassen sich die Immuntherapeutika nach drei Wirksamkeitskategorien unterscheiden.
Geprüft 2025

Die folgende Einteilung dient einer vereinfachten Operationalisierung und spiegelt nicht alle Faktoren wider, die für einzelne Substanzen, u.a. mit Blick auf Wirksamkeit, Risiken, Nebenwirkungen und patientenspezifische Aspekte zu berücksichtigen sind.

Empfehlung D5 **(starker Konsens)**: Nach den Effekten auf die Reduktion der Schubrate sollen die Immuntherapeutika in drei Kategorien eingeteilt werden:

- Wirksamkeitskategorie 1 (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Plazebo von 30–50 %): Beta-Interferone einschl. Peg-Interferon, Fumarate[6], Glatirameroide, Teriflunomid
- Wirksamkeitskategorie 2 (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Plazebo von 50–60 %): Cladribin, S1P-Rezeptor Modulatoren[7]
- Wirksamkeitskategorie 3 (Reduktion der Schubrate um > 60 % im Vergleich zu Plazebo oder > 40 % im Vergleich zu Substanzen der Kategorie 1: Alemtuzumab, CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Ofatumumab, Rituximab[8], Ublituximab), Natalizumab

Modifiziert 2025

Die Wirksamkeitskategorien sind nicht als Therapiesequenz zu verstehen. Die Einteilung dient vielmehr als praktische Hilfestellung bei der Auswahl des richtigen Therapeutikums und reflektiert dabei die Erfahrung der Autorinnen und Autoren. Es gibt keine kontrollierten Vergleichsstudien zwischen allen Präparaten, und nicht alle Studien unterstützen diese Einteilung. In der Regel ist die Rate schwerer Nebenwirkungen bei

6 Dimethylfumarat, Diroximelfumarat, Tegomilfumarat

7 Fingolimod, Ozanimod, Ponesimod. Bzgl. Siponimod siehe *Therapieentscheidungen bei sekundär progredienter MS: D.2.6*

8 off-label

Therapeutika der Wirksamkeitskategorie 1 niedriger als bei Substanzen der Wirksamkeitskategorien 2 und 3. Dies trifft allerdings nicht unbedingt auch für die Verträglichkeit im Alltag zu, die für Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 durchaus schlechter sein kann als für Substanzen anderer Gruppen.

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

Empfehlung D6 **(starker Konsens):**

- Mitoxantron, Methotrexat, Cyclosphosphamid und intravenöse Immunglobuline (IvIg) sollen nicht mehr zur verlaufsmodifizierenden Therapie eingesetzt werden.
- Azathioprin, das in seiner Wirksamkeit allenfalls der Wirksamkeitskategorie 1 zuzuordnen ist, sollte wegen der schlechten Studienlage nur in Ausnahmefällen zum Einsatz kommen, z. B. bei Personen mit einer Zweiterkrankung, die mit dem Medikament gut behandelbar ist (z. B. Morbus Crohn, Myasthenia gravis).

Geprüft 2025

Empfehlung D7 **(Konsens):** Bei Patientinnen und Patienten, die früher Mitoxantron erhalten haben, soll sichergestellt werden, dass mindestens jährliche echokardiographische und laborchemische (Differenzial-Blutbild) Kontrolluntersuchungen über einen Zeitraum von mindestens fünf Jahren durchgeführt werden.

Geprüft 2025

D.2.3 Therapieentscheidungen bei *schubförmiger MS* (RMS)

Zur Therapieindikation s.a. Abbildung D1.

D.2.3.1 Therapiebeginn

Empfehlung D8 **(starker Konsens)**: Die Immuntherapie der RMS sollte sich nach der Aktivität der Erkrankung (unter Berücksichtigung von Schubfrequenz, Schubschwere, Ansprechen auf Schubtherapie, Krankheitsprogression und MRT-Befunden) richten. Dabei soll individuell der mögliche Nutzen der Therapie gegen die potenziellen Risiken abgewogen werden.

Geprüft 2025

Empfehlung D9 **(Konsens)**: Menschen mit unbehandelter RMS soll eine Immuntherapie angeboten werden, wenn

- mindestens ein klinisch objektivierbarer Schub *oder*
- MRT-Aktivität

in einem Zeitraum von zwei[9] vorausgegangenen Jahren nachweisbar war.

Geprüft 2025

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

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

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

Empfehlung D10 **(starker Konsens)**: Die Wahl des Medikaments in der Wirksamkeitskategorie 1 soll sich in erster Linie nach den Nebenwirkungen und den Präferenzen / Komorbiditäten der oder des Behandelten richten.

Geprüft 2025

[9] *circa*

Empfehlung D11 **(Konsens)**: Teriflunomid sollte wegen seines teratogenen Potenzials und ausreichend sicherer Alternativen zurückhaltend bei Patientinnen eingesetzt werden, bei denen noch ein Kinderwunsch besteht.

Geprüft 2025

Bei Personen mit aggressivem Krankheitsverlauf bzw. mit hohem Risiko für eine Behinderungsprogression wird eine frühzeitige hocheffektive Therapie gefordert – eindeutige Kriterien für die Feststellung eines aggressiven Verlaufes liegen jedoch bis heute nicht vor (Arrambide et al. 2020; Iacobaeus et al. 2020).

In Anlehnung an die Ergebnisse der *2018 ECTRIMS Focused Workshop Group* zum Thema aggressiv verlaufende MS (Iacobaeus et al. 2020) schlägt die Leitliniengruppe folgende Kriterien für einen *wahrscheinlich hochaktiven* Verlauf vor, der in der Frühphase der MS auf einen aggressiven Krankheitsverlauf hindeuten könnte:

Statement D12 **(Konsens)**: Bei *therapienaiven* Betroffenen ist eine MS bei folgenden klinischen Charakteristika *als wahrscheinlich hochaktiv* einzustufen:

- wenn ein Schub zu einem schweren alltagsrelevanten Defizit nach Ausschöpfen der Schubtherapie geführt hat und / oder
- bei schlechter Erholung von den ersten beiden Schüben und / oder
- bei hoher Schubfrequenz: ≥ 3 in den ersten zwei (circa) Jahren oder ≥ 2 im ersten (circa) Jahr nach Krankheitsbeginn[10] und / oder
- bei EDSS ≥ 3,0 im ersten (circa) Krankheitsjahr[10] und / oder
- bei Pyramidenbahnbeteiligung im ersten Krankheitsjahr[10] und / oder
- wenn zum Zeitpunkt der Diagnose folgender MRT-Befund vorliegt: ≥ 2 Kontrastmittel aufnehmende (KM+) Läsionen und eine hohe T2-Läsionslast mit besonderer Wichtung spinaler oder infratentorieller Läsionen

Geprüft 2025

Für diese wahrscheinlich hochaktiven Patientinnen und Patienten gilt:

[10] bei retrospektiver Beurteilung zum Entscheidungszeitpunkt (keine prospektive Beobachtung bzw. kein Abwarten)

Empfehlung D13 **(Konsens)**: Der Beginn einer Immuntherapie mit Substanzen der Wirksamkeitskategorie 2 (S1P-Rezeptor Modulatoren, Cladribin) oder 3 (Natalizumab, CD20-Antikörper*) soll therapienaiven Patientinnen und Patienten angeboten werden, wenn ein *wahrscheinlich hochaktiver* Verlauf vorliegt.[11]

Geprüft 2025

*Bei Betroffenen, bei denen eine Therapie mit CD20-Antikörper indiziert ist, diese infolge fehlender Impfungen aber nicht zeitnah begonnen werden kann, kann im Einzelfall zur Überbrückung der Zeit bis zur vollständigen Impfung die Therapie mit Natalizumab erwogen werden (zum Vorgehen siehe Carvajal et al. 2024).

Neben klinischen Kriterien kann die MRT auf einen wahrscheinlich hochaktiven Verlauf mit den sich daraus ergebenden therapeutischen Konsequenzen hinweisen. Eine allgemeine evidenzbasierte Definition einer hohen inflammatorischen Krankheitsaktivität ist derzeit nicht verfügbar, allerdings zeigen Studien einen klaren Zusammenhang zwischen steigender T2-Läsionslast (und Kontrastmittel aufnehmenden Läsionen) und der Wahrscheinlichkeit hochaktiver Verläufe (Tintoré et al. 2020). Diese MRT-Parameter (hohe T2-Läsionslast, ≥ zwei Kontrastmittel aufnehmende Läsionen, infratentorielle / spinale / kortikale Läsionen) stellen daher ein wichtiges zusätzliches Kriterium bei der Auswahl der Primärtherapie dar. Bezüglich Kontrastmittel aufnehmender Läsionen ist zu berücksichtigen, dass nach einer GKS-Pulstherapie die Kontrastmittelaufnahme nicht mehr nachweisbar sein kann und ihr Fehlen in dieser Situation nicht gegen einen hochaktiven Verlauf spricht.

Neben dieser am konkreten Bedarf orientierten Auswahl des Immuntherapeutikums (*Treat to target*) wird in den letzten Jahren auch vermehrt der primäre Einsatz hochaktiver Substanzen als Standard der Therapie bei allen Betroffenen in frühen Krankheitsphasen diskutiert (Induktionstherapie, *hit hard and early*) (Ontaneda et al. 2019; Derfuss et al. 2020; Stankiewicz und Weiner 2020). Diese Strategie stützt sich auf einige große Kohortenstudien der letzten Jahre (Brown et al. 2019; Harding et al. 2019 He et al. 2020; Spelman et al. 2021), die jedoch vor allem aufgrund ihres retrospektiven (nicht randomisierten) Designs kritisch zu diskutieren sind. Ergebnisse aus zwei großen prospektiven randomisierten Studien (DELIVER-MS[12], TREAT-MS[13]), die die Effekte einer frühen intensivierten Immuntherapie untersuchen, werden erst in einigen Jahren vorliegen.

[11] Zu beachten: Je nach Substanz kann es sich dabei um einen Off-label Use handeln.
[12] DELIVER-MS: Determining the effectiveness of early intensive versus escalation approaches for RRMS (NCT03535298)
[13] TREAT-MS: Traditional versus early aggressive therapy for multiple sclerosis trial (NCT03500328)

D.2.3.2 Verlaufsuntersuchungen und Therapieanpassung

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

Empfehlung D14 **(starker Konsens)**: Bei unbehandelten, neu diagnostizierten Personen mit RMS sollte nach 6 Monaten und dann alle 12 Monate eine klinische und MRT-gestützte Verlaufskontrolle zur Beurteilung der Krankheitsaktivität erfolgen. Bei MRT-Verlaufsuntersuchungen sollte auf die Gabe von Gadolinium-haltigem Kontrastmittel verzichtet werden*.

Geprüft 2025

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

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

Empfehlung D15 **(starker Konsens)**: Bei behandelten RMS-Betroffenen sollten nach Einleiten der Therapie oder nach Wechsel des Medikaments regelmäßige (z. B. alle drei bis sechs Monate) klinische Kontrollen erfolgen. Zusätzlich sollten MRT-Kontrollen sechs Monate und 18 Monate nach Therapiestart erfolgen. Anschließend sollte die Frequenz von MRT-Kontrolluntersuchungen abhängig gemacht werden vom Verlauf der Erkrankung und dem Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen.

Geprüft 2025

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

Statement D16 **(Konsens)**: Der Verlauf der RMS ist als *entzündlich aktiv* einzustufen, wenn bei behandelten Personen zu einem Zeitpunkt nach dem sechsten Monat nach dem Beginn einer Immuntherapie

- mindestens ein klinisch eindeutig objektivierbarer Schub *oder*
- ein klinischer Schub (der sich klinisch / zusatzdiagnostisch nicht eindeutig objektivieren lässt) und ≥ 1 neue MS-typische Läsion[14] in der MRT *oder*
- zu mindestens zwei Zeitpunkten ≥ 1 neue MS-typische Läsion[14] in der MRT in einem Zeitraum von bis zu zwei (circa) Jahren nachweisbar sind oder
- zu einem Zeitpunkt eine deutliche Zunahme der T2-Läsionslast in der MRT nachweisbar ist.

Geprüft 2025

Empfehlung D17 **(Konsens)**: Bei Personen, die unter einer Therapie mit Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 einen *entzündlich aktiven* Verlauf haben, soll, je nach Ausmaß der Krankheitsaktivität, ein Wechsel auf eine Substanz der Wirksamkeitskategorie 2 oder 3 erfolgen. Wie auch bei Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 sollen bei den Wirksamkeitskategorien 2 und 3 spezifische individuelle Aspekte der Patientinnen und Patienten (u. a. Nebenwirkungen, Art der Applikation, Monitoring, Wirkdauer, Komorbiditäten) bei der Wahl des Medikaments berücksichtigt werden. Ein Wechsel innerhalb der Substanzen der Kategorie 1 oder auf ein höher dosiertes Beta-Interferon sollte nur erwogen werden, wenn individuelle Gründe der oder des Behandelten gegen einen Wechsel in die Wirksamkeitskategorie 2/3 sprechen.

Geprüft 2025

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

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

[14] juxtakortikal/kortikal, periventrikulär, infratentoriell oder spinal, mind. 3 mm Durchmesser

Statement D18 **(Konsens)**: Die gepulst durchgeführten Therapien mit Alemtuzumab und Cladribin verfolgen das Ziel der Immunrekonstitution, die zu einer langfristigen Stabilität der Erkrankung ohne weitere Immuntherapie nach Applikation der zugelassenen Therapiezyklen führen soll.
Dieses Therapieziel wird von einem Teil der behandelten Personen erreicht. Kontrollierte prospektive Studien, die Therapiestrategien bei erneutem Auftreten von Krankheitsaktivität vor sowie nach Ausschöpfen der zugelassenen Therapiezyklen untersuchen, existieren nicht. Das Langzeitrisiko der Substanzen ist noch nicht ausreichend bekannt.
Insgesamt kann daher bislang noch keine Aussage darüber getroffen werden, ob eine gepulste Therapiestrategie einer Dauertherapie überlegen ist.

Geprüft 2025

Immuntherapeutika der Wirksamkeitskategorien 2 und 3

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

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

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

Empfehlung D19 **(starker Konsens)**: Zur Festlegung der Präferenz in Wirksamkeitskategorie 3 soll vor Therapiebeginn der JCV-Antikörperstatus bestimmt werden.

Geprüft 2025

Empfehlung D20 **(starker Konsens)**: Bei JCV-Antikörper-seronegativen Personen soll bei der Auswahl eines Medikaments der Kategorie 3 in Diskussion mit der oder dem Betroffenen eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung zwischen Natalizumab und einem CD20-Antikörper erfolgen.

Geprüft 2025

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

Empfehlung D21 **(starker Konsens)**: Personen mit negativem JCV-Antikörperstatus sollen unter Therapie mit Natalizumab regelmäßig klinisch, serologisch (Statuskontrolle alle sechs Monate) und in der cMRT (jährlich) überwacht werden.

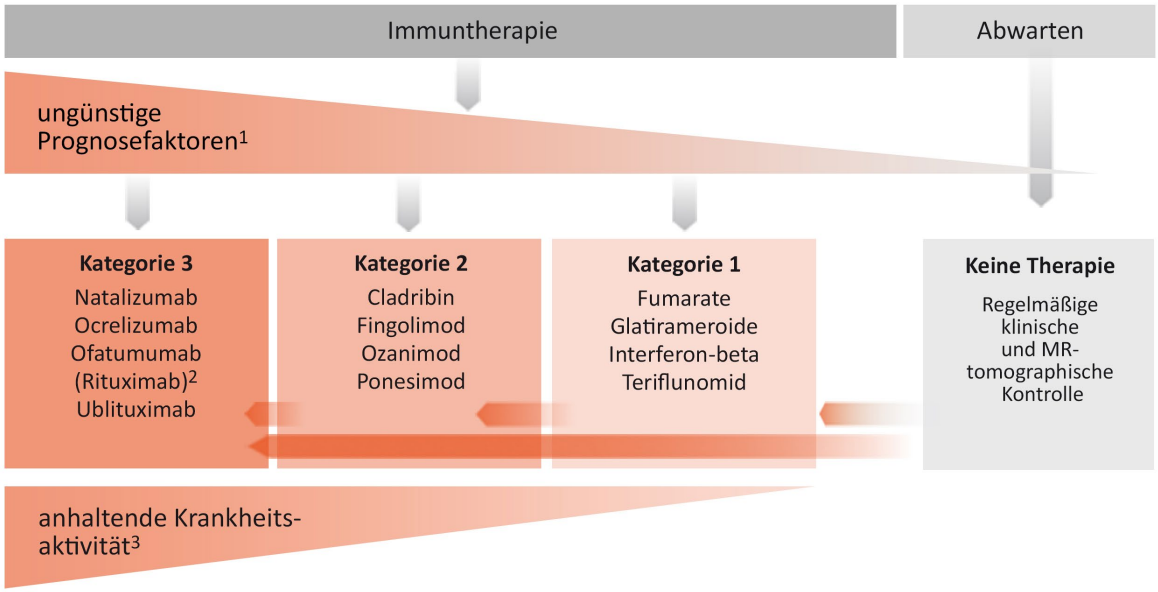
Geprüft 2025

Es stehen zwei Testverfahren für die JCV-Antikörperbestimmung zur Verfügung mit geringen Abweichungen in der Einordnung der Reaktivitätsstufen. Die folgende Tabelle fasst diese Reaktivitätsstufen für positiv getestete Personen beider Verfahren zusammen. Die in den folgenden Empfehlungen verwendeten Begriffe für die Reaktivitätsstufen positiver Testergebnisse sind somit der Tabelle zu entnehmen.

Reaktivitätsstufe	Stratify JCV® DxSelect®	ImmunoWELL™ JCV IgG-Test
Stufe 1 (geringe Reaktivität)	≤ 0,9	≤ 0,8
Stufe 2 (intermediäre Reaktivität)	>0,9 ≤ 1,5	>0,8 ≤ 1,4
Stufe 3 (hohe Reaktivität)	>1,5	>1,4

Tabelle: Reaktivitätsstufen positiver Resultate bei JCV-Antikörperbestimmung mittels Stratify JCV® DxSelect® und ImmunoWELL™ JCV IgG-Test.

Abbildung D1: Therapiealgorithmus bei Ersteinstellung/Therapieanpassung



[1] Junges Lebensalter und/oder (u./o.) polysymptomatischer Beginn u./o. schlechte Rückbildung des Schubs u./o. hohe Läsionslast u./o. spinale/infratentorielle Läsionen u./o. quantitative intrathekale Immunglobulinsynthese (IgG und IgM) stellen Argumente für das Einleiten einer Immuntherapie nach dem ersten Schub dar (siehe Erläuterung zu D9).

Therapienaive Personen sind als *wahrscheinlich hochaktiv* einzustufen, wenn ein Schub zu einem schweren alltagsrelevanten Defizit nach Ausschöpfen der Schubtherapie geführt hat u./o. bei schlechter Erholung von den ersten beiden Schüben u./o. bei hoher Schubfrequenz (≥ 3 in den ersten zwei (circa) Jahren oder ≥ 2 im ersten (circa) Jahr nach Krankheitsbeginn) u./o. bei EDSS ≥ 3,0 im ersten (circa) Krankheitsjahr u./o. bei Pyramidenbahnbeteiligung im ersten Krankheitsjahr u./o. wenn zum Zeitpunkt der Diagnose folgender MRT-Befund vorliegt: ≥ 2 Kontrastmittel aufnehmende (KM+) Läsionen und eine hohe T2-Läsionslast mit besonderer Wichtung spinaler oder infratentorieller Läsionen (D12).

[2] off-label

[3] Als Zeichen von anhaltender Krankheitsaktivität nach mind. sechs Monaten Immuntherapie können folgende Faktoren gelten: ≥ 1 klinisch objektivierbarer Schub o. 1 nicht eindeutig zu objektivierender Schub *und* ≥ 1 neue MS-typische Läsion in der MRT o. zu ≥ 2 Zeitpunkten ≥ 1 neue MS-typische Läsion in der MRT o. zu einem Zeitpunkt eine deutliche Zunahme der T2-Läsionslast in der MRT (D16).

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

Empfehlung D22 **(starker Konsens)**:

- Unter Therapie mit Natalizumab soll nach JCV-Serokonversion (intermediäre Index-Reaktivität Stufe 2) eine zeitnahe Umstellung auf eine andere Substanz erfolgen. Bei einer Therapiedauer von unter 24 Monaten soll dies spätestens nach 24 Monaten Gesamttherapiedauer erfolgen.
- Bei JCV-Serokonversion mit geringer Index-Reaktivität (Stufe 1) kann eine Weiterführung der Natalizumab-Therapie auch über eine Gesamtdauer von mehr als 24 Monaten unter engmaschiger Kontrolle des JCV-Antikörperindex erwogen werden, solange die Index-Reaktivität gering bleibt.
- Wenn die Behandlung nach mehr als 24 Monaten trotz positivem Anti-JCV-Antikörper-Test und Abwägung von Behandlungsalternativen fortgeführt wird, sollen die zerebralen MRT-Kontrollen mindestens halbjährlich erfolgen.

Geprüft 2025

Für eine Therapie mit Natalizumab mit einem verlängerten Dosierungsintervall, z. B. sechswöchentlich, kann auf der Grundlage der zur Verfügung stehenden Information keine Empfehlung formuliert werden (s. Kapitel B7). Die Verabreichung mit einem verlängerten Intervall ist weiterhin nicht zugelassen (off-label). Die inzwischen vorliegenden Langzeitsicherheitsdaten zu Rituximab und mit Einschränkungen zu Ocrelizumab (Hauser et al. 2020; Wolinsky et al. 2020; Chisari et al. 2022) deuten auf ein besseres Sicherheitsprofil dieser Substanzen im Vergleich zu Alemtuzumab und Natalizumab bei JCV-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten hin.

Empfehlung D23 **(Konsens)**: Bei JCV-Antikörper-seropositiven Patientinnen und Patienten, unabhängig von der Index-Höhe, sollten CD20-Antikörper in der Wirksamkeitskategorie 3 die Therapie der ersten Wahl sein.
Geprüft 2025

Empfehlung D24 **(starker Konsens)**:

- Bei JCV-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten mit hoher Index-Reaktivität (Stufe 3) soll Natalizumab nur in Ausnahmefällen und max. 24 Monate lang verabreicht werden.
- Bei JCV-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten mit intermediärer Index-Reaktivität (Stufe 2) sollte Natalizumab nur in Ausnahmefällen und max. 24 Monate lang verabreicht werden.
- Bei JCV-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten mit einer geringen Index-Reaktivität (Stufe 1) kann eine Therapie mit Natalizumab über mehr als

24 Monate erwogen werden, wenn der Einsatz von CD20-Antikörpern nicht möglich ist.
Geprüft 2025

Zum Umsetzen („Switch“) einer Therapie mit Natalizumab auf andere Substanzen wurde in einer Auswertung des MBase Registers an 1.386 Personen gezeigt, dass bei einem Wechsel auf Ocrelizumab eine signifikant geringere Schubrate, längere Zeit bis zum ersten Schub und geringere Abbruchraten vorlagen im Vergleich zu einer Anschlusstherapie mit Fingolimod oder Dimethylfumarat (Zhu et al. 2023).

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

Empfehlung D25 **(starker Konsens)**: In der Wirksamkeitskategorie 3 sollte Alemtuzumab nur noch zum Einsatz kommen, wenn eine Therapie mit Natalizumab oder CD20-Antikörpern nicht möglich ist oder diese Therapien wegen Nebenwirkungen oder Therapieversagen beendet werden müssen.
Geprüft 2025

Empfehlung D26 **(starker Konsens)**: Alemtuzumab soll wegen der hohen Nebenwirkungsrate und den damit verbundenen Anforderungen an das Langzeitmonitoring nur in Zentren eingesetzt werden, die über Erfahrung mit dem Medikament verfügen, die die Möglichkeit der intensivmedizinischen Behandlung haben und die das Langzeitmonitoring sicherstellen können.
Geprüft 2025

Zudem ist für alle Wirksamkeitskategorien zu empfehlen:

Empfehlung D27 **(Konsens)**: Treten unter einem der Immuntherapeutika Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten ohne Hinweis auf Krankheitsaktivität auf, sollte ein horizontaler Wechsel in einer Wirksamkeitskategorie unter

Berücksichtigung möglicher Interaktionen zwischen den Medikamenten vorgenommen werden.
Geprüft 2025

Hinsichtlich der praktischen Aspekte der Umstellung wird auf das Qualitätshandbuch des KKNMS (https://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de) verwiesen.

D.2.4 Therapieindikation bei inzidentellen MRT-Befunden, die auf eine demyelinisierende ZNS-Erkrankung hindeuten

Liegen inzidentell MRT-Befunde vor, die mit einer MS vereinbar sind, ohne dass klinisch oder anamnestisch MS-typische Symptome bestehen oder jemals aufgetreten sind, lässt sich unter bestimmten Bedingungen mit den McDonald Kriterien 2024 eine MS diagnostizieren (s. Kapitel A.2.4).

Diese Konstellation entspricht im weiteren Sinne dem bisherigen *radiologisch isolierten Syndrom* (RIS), und die einschlägigen Untersuchungen zur Prognose und Therapie haben die RIS-Diagnosekriterien nach Okuda (Okuda et al. 2009) bzw. die 2023 revidierten RIS-Kriterien (Lebrun-Frénay et al. 2023a) zu Grunde gelegt.

In einer solchen multizentrischen großen RIS-Kohorte (n = 451) entwickelten 51 % der Untersuchten ein erstes klinisches Ereignis im Verlauf von zehn Jahren. Als Risikofaktoren ließen sich Alter (< 37 Lj.), oligoklonale Banden im Liquor, infratentorielle und spinale Läsionen identifizieren; bei Vorliegen aller vier Faktoren stieg das Risiko für eine Konversion auf 87 % (Lebrun-Frénay et al. 2021).

Es liegen auch Ergebnisse von zwei kontrollierten Studien zur Behandlung des RIS vor (diagnostiziert nach den Okuda-Kriterien aus 2009). In einer randomisierten plazebokontrollierten Studie zum Einsatz von Dimethylfumarat beim RIS (ARISE-Studie; Dimethylfumarat n=44, Plazebo n=43) konnte durch DMF das Risiko für ein erstes klinisches demyelinisierendes Ereignis während der 96-wöchigen Studie signifikant reduziert werden (Hazard Ratio unadjustiert 0,18, 95%-Konfidenzintervall 0,05–0,63, p = 0,007; adjustiert 0,07, 95%-Konfidenzintervall 0,01–0,45, p = 0,005) (Okuda et al. 2023). Hierbei erlitten 33% in der Plazebo-Gruppe und 7% in der Dimethylfumarat-Gruppe innerhalb der 96 Wochen das erste klinische Ereignis. Mit zwei alternativen statistischen Modellen betrug die Risikoreduktion in der Verum-Gruppe mind. 80%.

In einer zweiten randomisierten Studie konnte die Einnahme von Teriflunomid (n=44, Plazebo n=45) dieses Risiko ebenfalls signifikant reduzieren (TERIS-Studie; Lebrun-Frénay et al. 2023b). Hier traten acht klinische Ereignisse (sechs Schübe, zwei progressive Verläufe) in der Teriflunomid-Gruppe und 20 (18 Schübe, zwei progressive Verläufe) in der Plazebo-Gruppe auf. Die Zeit bis zum Ereignis war in der Teriflunomid-Gruppe länger (Teriflunomid: mittlere Zeit zum Ereignis 128,2 Wochen, Standardabweichung 7,25;

Plazebo: 109,6 Wochen, Standardabweichung 7,44). Dies resultierte in einer unadjustierten Hazard Ratio von 0,37 (95%-Konfidenzintervall 0,16-0,84; *P* = 0,02) und einer 63%igen Reduktion des Risikos durch Teriflunomid. In den adjustierten Berechnungen waren die Effekte noch etwas größer.

Für Patientinnen und Patienten mit inzidentellen MRT-Befunden, die die RIS-Kriterien nach Okuda aus dem Jahr 2009 (Okuda et al. 2009) erfüllen, liegen also Daten vor, dass sie von einer Behandlung mit Dimethylfumarat oder Teriflunomid profitieren. Zu beachten ist, dass sowohl in der TERIS-Studie als auch in der ARISE-Studie ein relevanter Anteil der Teilnehmenden bei Studieneinschluss kontrastmittelaufnehmende Läsionen hatte (TERIS: 28,1%; ARISE: 10,5%) und damit die McDonald-Kriterien 2024 einer MS mutmaßlich erfüllte. Daten zu anderen Substanzen liegen bisher nicht vor.

Empfehlung D28 **(starker Konsens)**: Bei Personen, die inzidentelle MRT Läsionen haben und die McDonald-Kriterien 2024 für eine MS erfüllen, kann bei Diagnosestellung oder im Verlauf eine Therapie erwogen werden, wenn ein Behandlungswunsch der betroffenen Person vorliegt und Faktoren ein erhöhtes Risiko einer zeitnahen klinischen Manifestation nahelegen.
Zu diesen Faktoren zählen eine hohe Läsionslast in der MRT, kontrastmittelaufnehmende Läsionen, spinale Läsionen, eine intrathekale Immunglobulinsynthese (z.B. durch den Nachweis von oligoklonalen Banden oder erhöhtem kFLC Index) sowie neue MRT-Aktivität im Zeitverlauf, insbesondere bei jüngeren Personen.
Bei Personen mit inzidentellen MRT Läsionen, welche die 2024 revidierten McDonald Kriterien für eine MS nicht erfüllen, soll keine unmittelbare Immuntherapie erfolgen.

Neu 2025

Empfehlung D29 **(starker Konsens)**: Bei Personen,

1. bei denen inzidentelle MRT-Befunde, die auf eine demyelinisierende ZNS-Erkrankung hindeuten, nachgewiesen worden sind, **oder**
2. die unspezifische Symptome haben, die Diagnose einer MS aber nicht gestellt werden kann

und die daraufhin keine Immuntherapie erhalten, soll nach 6 Monaten und dann ggf. alle 12 Monate eine klinische und MRT-gestützte Verlaufskontrolle (cMRT und sMRT) zur Beurteilung von Krankheitsaktivität erfolgen.

Modifiziert 2025

Die Therapieüberwachung und -anpassung bei behandelten Betroffenen mit inzidentellen MRT-Befunden richtet sich nach den Maßgaben für die manifeste MS.

D.2.5 Therapieentscheidungen bei *primär progredienter MS* (PPMS)

Zur Therapieentscheidung s.a. Abbildung D2.

Empfehlung D30 **(Konsens)**: Zur Behandlung der primär progredienten MS sollen nach der aktuellen Studienlage nur CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Rituximab[15]) eingesetzt werden.

Geprüft 2025

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

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

Empfehlung D31 **(Konsens)**: Bei Betroffenen jenseits des 50. Lebensjahrs – insbesondere beim Fehlen von entzündlicher MRT-Aktivität – sollte die Indikation für CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Rituximab[16]) bei PPMS sehr streng gestellt werden.

Geprüft 2025

Empfehlung D32 **(Konsens)**: Da Therapiealternativen fehlen, kann im individuellen Fall bei PPMS-Betroffenen jenseits des 50. Lebensjahrs bei rascher Zunahme von Behinderung mit drohendem Verlust von Selbstständigkeit ein Therapieversuch mit CD20-Antikörpern (Ocrelizumab, Rituximab**Fehler! Textmarke nicht definiert.**), zunächst begrenzt auf zwei Jahre und unter klarer Vereinbarung der Therapieziele, erwogen werden.

15 off-label
16 off-label

Geprüft 2025

Empfehlung D33 **(Konsens)**: Andere Substanzen (insb. Mitoxantron, wiederholte Methylprednisolon-Pulstherapie, Beta-Interferone, Glatirameroide, intrathekale Steroidtherapie) sollten bei der PPMS nicht zur Immuntherapie verwendet werden, da die Evidenz für eine Wirksamkeit fehlt und die Therapien mit relevanten Nebenwirkungen und Einschränkung der Lebensqualität verbunden sind.
Geprüft 2025

Anmerkung zum Off-label Use von Rituximab

Die Leitliniengruppe hat sich dafür entschieden, die CD20-Antikörper Ocrelizumab, Ofatumumab, Ublituximab und Rituximab als eine gemeinsame Substanzklasse anzusehen und zu bewerten, auch wenn Rituximab für die Behandlung der MS nicht zugelassen ist – es sich also um einen sogenannten Off-label Use (OLU) handelt. Tragende Gründe für diese Einschätzung waren, dass die Entwicklung und die klinische Evaluation von Ocrelizumab klar auf den Vorbefunden der Phase II Studien mit Rituximab beruhen. Auch hinsichtlich der wesentlichen pharmakologischen Eigenschaften sind die beiden therapeutischen Antikörper „quasi identisch“, und große Kohortenstudien belegen die langfristige Wirksamkeit von Rituximab in der MS-Therapie. Inzwischen liegt auch eine randomisierte Phase III Studie vor, die eine Überlegenheit von Rituximab über Dimethylfumarat nachweisen konnte (Svenningsson et al. 2022) – allerdings fehlen weiterhin Daten, die die Wirksamkeit/Nichtunterlegenheit von Rituximab im Vergleich zu Ocrelizumab konklusiv bewerten (Schoof et al. 2026).

Außerdem war es bis zur Zulassung und Markteinführung von Ocrelizumab gängige Praxis, MS-Betroffene mit Rituximab zu behandeln. Die Möglichkeit zu schaffen, die Therapie dieser Patientinnen und Patienten leitliniengerecht fortzusetzen, ohne ein nie gänzlich auszuschließendes Risiko eines Therapiewechsels in Kauf nehmen zu müssen, erschien der Leitliniengruppe als wesentlich. Inzwischen wurde Rituximab auch neben Glatirameracetat und Cladribin als die ersten drei Medikamente zur Behandlung der MS von der WHO auf die Liste der essenziellen Medikamente (Essential Medicines List, EML) aufgenommen.

Gleichwohl sind bei einer Anwendung von Rituximab im Off-label Use Haftungsaspekte und die OLU-typischen besonderen Bedingungen der Erstattungsfähigkeit zu beachten. Eine Erstbehandlung mit Rituximab ist dabei nicht

primär behandlungsfehlerhaft und das Haftungsrisiko klar umschrieben, stellt jedoch besondere Anforderungen an die schriftliche Aufklärung des oder der Behandelten (Walter et al. 2020).

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

D.2.6 Therapieentscheidungen bei *sekundär progredienter MS* (SPMS)

Zur Therapieentscheidung s.a. Abbildung D2.

Das Konzept der sekundär progredienten MS als eigenständige Krankheitsentität wird zunehmend verlassen. Mit Blick auf die vorliegenden Therapiestudien und Zulassungen der zur Verfügung stehenden Immuntherapeutika ist diese Kategorie aber noch von Bedeutung.

Für die SPMS liegen bisher nur für Beta-Interferone, Siponimod und – mit Einschränkungen – für Mitoxantron ausreichend große randomisierte und kontrollierte Studien vor. Interferon-beta 1b ist für die Behandlung der SPMS zugelassen, solange diese mit Schüben einhergeht; Interferon-beta 1a s. c. für die Behandlung der RMS. Allerdings zeigen diese Substanzen allenfalls eine marginale Wirksamkeit und können zur Verschlechterung verschiedener MS-Symptome (u. a. Fatigue, Spastik, Depression) führen. Siponimod ist für die Behandlung der *aktiven* SPMS, definiert durch Schübe oder MRT-Aktivität, zugelassen. Die Wirksamkeit ist moderat. Mitoxantron ist zwar für die Behandlung einer hochaktiven schubförmigen MS, die zu einer sich rasch entwickelnden Behinderung führt, zugelassen, die Wirksamkeit von Mitoxantron bei *nicht aktiver* SPMS ist jedoch nicht belegt, und die Anwendung von Mitoxantron in der MS-Therapie ist grundsätzlich nicht mehr zu empfehlen (siehe Empfehlung D6).

Formal haben Cladribin, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ublituximab und Ponesimod eine Zulassung für RMS, die die SPMS mit überlagerten Schüben einschließt. Für diese Substanzen liegen allerdings keine expliziten SPMS-Studien für *aktive* SPMS vor. Bei *nicht aktiver* SPMS wurden diese Substanzen bisher gar nicht untersucht. Zudem ergeben sich aus zumindest einer multizentrischen Kohortenstudie Hinweise auf eine Verzögerung der Behinderungsprogression bei SPMS unter Rituximab (Naegelin et al. 2019).

Empfehlung D34 **(starker Konsens)**: Für Therapieentscheidungen bei der SPMS soll eine Klassifizierung in *aktive* und *nicht aktive* SPMS erfolgen.

Geprüft 2025

Statement D35 **(Konsens)**: Nach der aktuellen Studienlage stehen nur für die *aktive* SPMS, definiert durch den Nachweis von Schubaktivität oder neuen Läsionen in der MRT, wirksame Immuntherapeutika zur Verfügung.

Geprüft 2025

Empfehlung D36 **(Konsens)**: Bei nicht therapierten Personen mit *aktiver* SPMS in Form von Schüben kann der Einsatz von Siponimod, Beta-Interferonen, Cladribin, Ponesimod und CD20-Antikörpern erwogen werden. Junges Lebensalter, kurze Krankheitsdauer, geringer Behinderungsgrad, überlagerte Schübe oder rasche Zunahme der Behinderung und der Nachweis von entzündlicher Aktivität in der MRT stellen Argumente für eine Immuntherapie dar.

Geprüft 2025

Empfehlung D37 **(Konsens)**: Bei nicht behandelten Personen mit *nicht aktiver* SPMS sollte keine Immuntherapie eingeleitet werden. Im individuellen Fall kann jedoch, da Therapiealternativen fehlen, bei Betroffenen mit rascher Zunahme von Behinderung mit drohendem Verlust von Selbstständigkeit ein Therapieversuch, zunächst begrenzt auf zwei Jahre, mit einem CD20-Antikörper analog zur PPMS erwogen werden.[17] Die fehlende Evidenz und die Risiken der Therapie sollten ausführlich mit der oder dem Betroffenen besprochen werden.

Geprüft 2025

Empfehlung D38 **(starker Konsens)**: Bei RMS-Betroffenen, die unter einer laufenden Immuntherapie in eine SPMS konvertieren, soll die Immuntherapie überprüft werden.

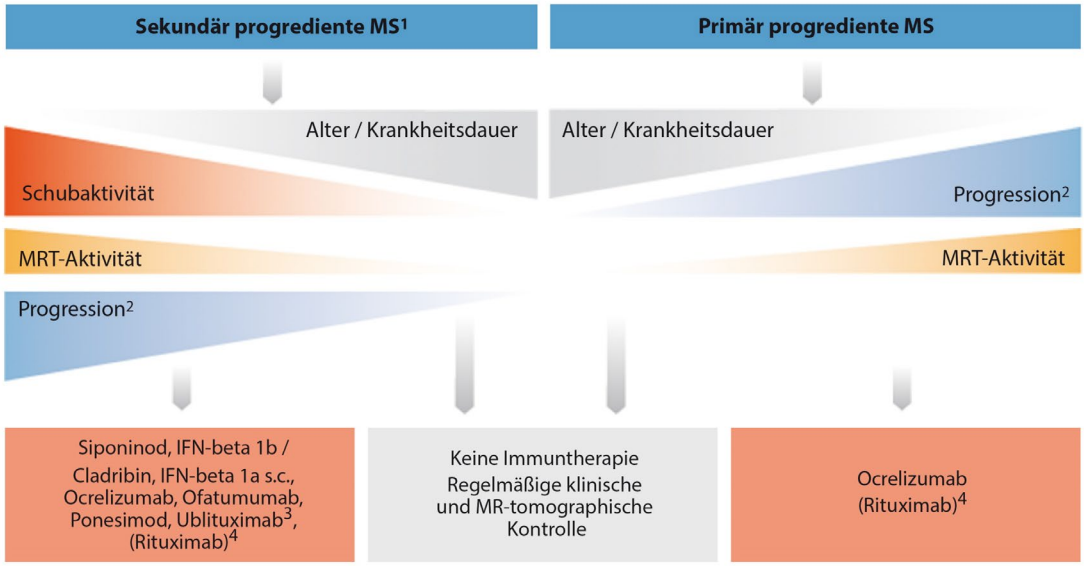
Geprüft 2025

[17] Rituximab off-label

Empfehlung D39 **(Konsens)**: Bei Personen, die unter einer Therapie mit Wirksamkeitskategorie 1 Medikamenten eine *nicht aktive* SPMS entwickeln, sollte die Therapie beendet werden. Danach sollen Patientinnen und Patienten engmaschig klinisch und MR-tomographisch überwacht werden, um die Entwicklung einer *aktiven* SPMS zu erkennen und eine hieran angepasste Immuntherapie beginnen zu können[18].

Geprüft 2025

Abbildung D2: Therapiealgorithmus bei chronisch progredienter MS



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

[2] In Einzelfällen rechtfertigt eine rasche Zunahme der Behinderungsprogression auch ohne Nachweis von MRT-Aktivität eine (zeitlich limitierte) Immuntherapie – mit dem Ziel, die Unabhängigkeit des oder der Betroffenen zu erhalten (D32).

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

[4] off-label

Empfehlung D40 **(starker Konsens)**: Bei Patientinnen und Patienten, die unter einer Therapie mit Cladribin und Alemtuzumab eine *nicht aktive* SPMS entwickeln, sollte diese Therapie nicht fortgesetzt werden.

[18] Auf die Möglichkeit einer Individuallösung gemäß Empfehlung D37 wird verwiesen.

Geprüft 2025

Empfehlung D41 **(Konsens)**: Bei Personen, die unter einer Therapie mit Fingolimod, Ozanimod, Ponesimod oder Natalizumab eine SPMS entwickeln, kann eine Beendigung der Therapie erwogen werden. Insbesondere bei Natalizumab und S1P-Rezeptor-Modulatoren soll hierbei die Gefahr eines Rebounds mit entsprechender klinischer Verschlechterung gegen die Risiken der Weiterführung der Therapie abgewogen werden.
Geprüft 2025

D.2.7 Therapiedauer und Therapieende

Zur Entscheidung bezüglich Therapiedauer / Therapieende s.a. Abbildung D3.

Zur Beendigung oder Unterbrechung von Immuntherapien sind inzwischen erste randomisierte prospektive Studien publiziert.

In der sogenannten „DISCOMS"- Studie (Phase IV Studie in einem multizentrischen, Rater-verblindeten Non-Inferiority Design) (Corboy et al. 2023) konnte eine Nichtunterlegenheit der Therapieunterbrechung gegenüber einer Fortsetzung nicht gezeigt werden. Eingeschlossen wurden MS-Patientinnen und Patienten, die mindestens 55 Jahre alt waren und unter einer kontinuierlichen Immuntherapie keinen Schub in den letzten fünf Jahren und keine MRT-Aktivität in den letzten drei Jahren gehabt hatten. In einem Beobachtungszeitraum von zwei Jahren hatten 16 von 131 (12,2%) derjenigen, die die Immuntherapie unterbrachen und sechs von 128 Teilnehmern (4,7%) in der Gruppe derjenigen, die die Immuntherapie fortführten, entweder einen Schub oder eine neue oder sich vergrößernde T2-Läsion. Das definierte Nicht-Unterlegenheitskriterium wurde damit nicht erfüllt. Schübe traten insgesamt selten auf (drei Schübe in der Gruppe der Unterbrecher, ein Schub unter fortgesetzter Therapie). Allerdings zeigte sich als ein sekundärer Studienendpunkt, dass die Therapieunterbrechung zu einem signifikanten Anstieg der Patientenzufriedenheit führen kann (Corboy et al. 2023).

In die niederländische „DOT-MS"-Studie wurden Betroffene mit schubförmiger MS eingeschlossen, die eine Immuntherapie der Wirksamkeitskategorie 1 erhielten und über die vorhergehenden fünf Jahre keine Schübe und keine signifikante MRT-Aktivität, definiert als drei oder mehr neue T2-Läsionen oder zwei oder mehr Kontrastmittel aufnehmende Läsionen, gezeigt hatten. Die Studie wurde wegen hoher Krankheitsaktivität vorzeitig beendet. Zum Zeitpunkt des Studienabbruchs waren 89 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen; das mediane Alter betrug 54 Jahre (Spanne 35-71 Jahre). Nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 15,3 Monaten

hatten 8 von 45 (17,8%) Patientinnen und Patienten der Unterbrechergruppe klinische oder MRT-Aktivität (mind. drei neue T2-Läsionen oder mind. zwei Kontrastmittel aufnehmende Läsionen) gezeigt, wohingegen dies bei keinem Behandelten der Kontrollgruppe beobachtet wurde. Zwei der acht Personen mit Aktivität hatten einen Schub (Coerver et al. 2025).

In diesen beiden Studien wurden überwiegend bzw. ausschließlich Personen mit Medikamenten der Wirksamkeitskategorie 1 untersucht (DISCOMS: „continue group" 90%, „discontinue group" 92%; DOT-MS: nur Wirksamkeitskategorie 1 Medikamente per Einschlusskriterien erlaubt).

In einer retrospektiven Datenanalyse aus dem französischen MS-Register wurde mit Hilfe des „propensity matching" (einer statistischen Methode, die heterogene Kollektive vergleichbar macht) die Beendigung von Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab und Rituximab bei Personen ab 50 Jahren untersucht (Jouvenot et al. 2024). Das Matching resultierte in je 154 Personen in der Gruppe mit und ohne Absetzen der Therapie mit je etwa einem Drittel unter Fingolimod, Natalizumab oder B-Zell-Depletoren (überwiegend Rituximab). Die mittlere Beobachtungsdauer lag bei circa fünf Jahren. Der Endpunkt ‚Zeit bis zum ersten Schub' war in der Gruppe, die die Therapie beendet hatte, signifikant kürzer (Hazard ratio (HR) 4,1; 95% CI, 2,0-8,5; P < 0,001), getrieben durch die Gruppe der Menschen mit schubförmiger MS. Der Unterschied in der Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit sekundär chronisch progredienter MS war nicht signifikant. Natalizumab und Fingolimod behielten in der Subgruppenanalyse einen signifikant negativen Einfluss auf die Zeit bis zum ersten Schub, während B-Zell-Depletoren allein hier nicht signifikant waren. Die Analysen zur bestätigten Behinderungsprogression zeigten eine signifikant kürzere Zeit bis zur Progression für die gesamte Gruppe der Therapiebeender (HR 2,6; 95% CI, 1,5-4,4; *P* <0,001) sowie für die Subgruppe der vormals mit Natalizumab Behandelten (HR 5,2; 95% CI, 1,5-17,6; P = 0,007).

Mindestens eine weitere prospektive Studie, die STOP-I-SEP Studie, untersucht gegenwärtig die Effekte der Therapieunterbrechung bei über 50-jährigen Patientinnen und Patienten mit SPMS[19]. Die Ergebnisse von STOP-I-SEP sind noch nicht publiziert.

Auch wenn die bisherigen Absetzstudien ein Wiederauftreten von Krankheitsaktivität auf Gruppenebene zeigen, bleibt für die individuelle Therapie die pathophysiologische Erwägung gültig, dass mit zunehmendem Alter bzw. Dauer der Erkrankung die entzündliche Krankheitsaktivität eher zurückgeht und deshalb die Nettoeffekte der Immuntherapien abnehmen. Entsprechend zeigen auch einige Kohortenstudien, dass Personen, die nach einem stabilen Verlauf ihre Therapie abgesetzt hatten, in der Folge nicht vermehrt unter Schüben litten (Kister et al. 2016, 2018; Kaminsky et al. 2020).

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

Außerdem steigt unter vielen Immuntherapeutika mit zunehmendem Alter das Risiko für Nebenwirkungen (z. B. Infektionen), wenngleich die Datenlage hierzu insgesamt sehr begrenzt ist. Eine Beendigung oder Deeskalation einer Immuntherapie ist daher individuell und in bestimmten Konstellationen durchaus zu erwägen oder angezeigt.

Hinsichtlich der Beendigung oder Unterbrechung einer Immuntherapie sind neben den Personen, die in die sekundär progrediente Phase übertreten, auch Patientinnen und Patienten mit schubförmigem Verlauf zu adressieren. Dabei ist zwischen gepulsten, hochwirksamen und nicht-hochwirksamen Immuntherapeutika zu differenzieren:

Therapiebeendigung bei Medikamenten der Wirksamkeitskategorie 1

Empfehlung D42[20] **(starker Konsens)**: Bei Personen, die vor Einleiten der Immuntherapie eine geringe Krankheitsaktivität aufwiesen und unter der bisherigen Therapie mit einem Medikament der Wirksamkeitskategorie 1 keine Krankheitsaktivität zeigen, kann bei entsprechendem Wunsch der oder des Behandelten nach einem Zeitraum von mindestens fünf Jahren eine Therapiepause erwogen werden. Betroffene sollen darüber aufgeklärt werden, dass der Zeitraum von fünf Jahren nicht evidenzbasiert ist und es mit dem Absetzen der Therapie wieder zu Krankheitsaktivität kommen kann.
Geprüft 2025

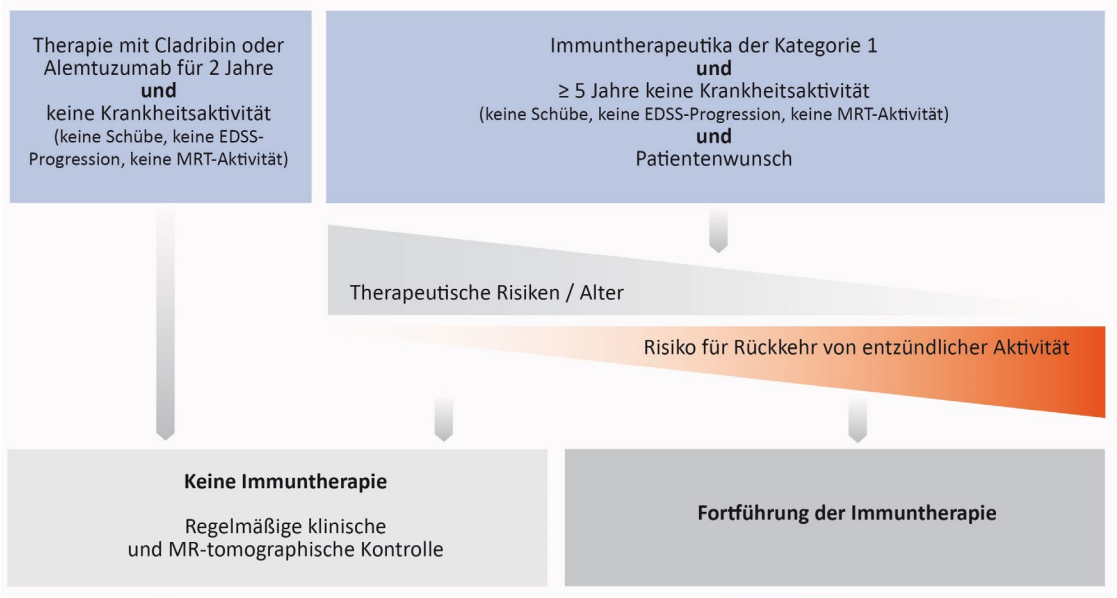
Therapiebeendigung bei gepulsten Immuntherapien

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

Empfehlung D43 **(starker Konsens)**: Bei Personen, die nach einer Behandlung mit Cladribin oder Alemtuzumab keine Krankheitsaktivität zeigen, soll zunächst keine andere Immuntherapie erfolgen. Im weiteren Verlauf sollen regelmäßig klinische und MRT-Kontrollen erfolgen.
Geprüft 2025

[20] Die Empfehlung ist nicht dahingehend interpretierbar, dass unter der dort beschriebenen Konstellation eine Überprüfung der Therapie grundsätzlich angestoßen werden muss oder eingefordert werden kann. Eine Therapiepause setzt immer den Wunsch der Patientin / des Patienten voraus.

Abbildung D3: Algorithmus für Therapieunterbrechung/-abbruch



Therapiebeendigung /Therapiedeeskalation bei S1P-Modulatoren oder Medikamenten der Wirksamkeitskategorie 3

Für die Therapiedauer, Deeskalation und Beendigung von S1P-Modulatoren und Medikamenten der Wirksamkeitskategorie 3 liegen bisher keine Daten aus kontrollierten prospektiven Studien vor.

Empfehlung D44 **(starker Konsens)**: Die Therapiedauer bei Patientinnen und Patienten ohne Krankheitsaktivität unter S1P-Modulatoren, Natalizumab oder CD20-Antikörpern sollte individuell entschieden werden, da hierzu bisher keine Studien vorliegen.

Geprüft 2025

Statement D45 **(starker Konsens)**: Gegenwärtig kann keine allgemeine Empfehlung zur Beendigung oder Deeskalation der Therapie mit Natalizumab (bei fortgesetzt JCV-AK-negativen Personen), S1P-Modulatoren oder CD20-Antikörpern gegeben werden, selbst wenn Betroffene unter der Therapie über z. B. fünf Jahre keine Krankheitsaktivität zeigten.

Geprüft 2025

Statement D46 **(starker Konsens)**: Es besteht ein großer Bedarf an Studien, die die Dauer, Deeskalation und Beendigung einer Therapie mit S1P-Modulatoren, Natalizumab oder CD20-Antikörpern systematisch untersuchen.

Neu 2025

Während bei der Deeskalation der intravenösen CD20-Therapien meist eine Intervallstreckung vorgenommen wird, ist bei der Deeskalation der Therapie mit S1P-Modulatoren und Natalizumab vor allem das Problem einer wiederkehrenden überschießenden entzündlichen Aktivität zu beachten (s.a. Androdias et al. 2024).

Dieser *rebound* ist vor allem beim Absetzen von Fingolimod und Natalizumab beobachtet worden, ist aber auch für die neueren S1P-Modulatoren bisher nicht auszuschließen. Bei CD20-Antikörpern scheint es dagegen eher nicht zu einem *rebound* zu kommen (Boremalm et al. 2021).

Statement D47 **(Konsens)**: Bei MS-Betroffenen, bei denen eine Beendigung der Immuntherapie mit einem S1P Modulator oder Natalizumab geplant ist, sollte wegen der Gefahr des *rebounds* eine kurzzeitige Behandlung mit einem CD20 Antikörper* oder Cladribin erwogen werden.

Neu 2025

*Hierbei bietet sich die Verabreichung von einem bis maximal zwei Zyklen CD20-Antikörpern i.v. (Monat 0 und ggf. Monat 6), oder ein Zyklus Cladribin an. Diese absichernde Kurzzeittherapie mit CD20-Antikörpern/Cladribin sollte orientiert an den Halbwertszeiten der abzulösenden Vortherapien möglichst rasch angeschlossen werden (siehe hierzu Qualitätshandbuch des KKNMS[21])

Grundsätzlich gilt:

Empfehlung D48 **(starker Konsens)**: Behandelte Patientinnen und Patienten sollen regelmäßig über Nutzen und Risiken einer Fortführung der bestehenden Therapie, der Deeskalation auf eine Alternativsubstanz oder eines Aussetzens der Therapie aufgeklärt werden.

Geprüft 2025

[21] https://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de

Empfehlung D49 **(starker Konsens)**: Die Aufklärung soll bei jeder Form der Deeskalation oder Beendigung der Therapie mit umfassen, dass die Rückkehr von Krankheitsaktivität in einzelnen Fällen auch über das Ausgangsniveau vor Therapiebeginn hinausgehen kann (sog. *rebound*, insbesondere nach Absetzen von Natalizumab, Fingolimod und vermutlich auch anderen S1P-Rezeptor-Modulatoren) und zu bleibender, irreversibler neurologischer Behinderung führen kann.

Geprüft 2025

Empfehlung D50 **(Konsens)**: Entscheiden sich Behandelte und Behandelnde unter Abwägung aller Risiken für eine Deeskalation bzw. eine Therapiepause, sollen sechs und zwölf Monate später und im weiteren Verlauf in zwölfmonatigen Abständen klinische und MRT-Verlaufskontrollen erfolgen. Bei Nachweis von Krankheitsaktivität (siehe Definition der *entzündlich aktiven* RMS) sollte eine Wiederaufnahme bzw. Reeskalation der Immuntherapie erfolgen.

Geprüft 2025

D.3 Generika und Biosimilars

Für die Behandlung der MS, NMOSD oder MOGAD sind inzwischen verschiedene *Generika*, *non-biological complex drugs (NBCD)* und *Biosimilars* auf dem Markt.

Generika sind chemisch-synthetisch hergestellte Arzneimittel, die den identischen niedermolekularen Wirkstoff (*small molecule*) in gleicher Menge enthalten und die gleiche Darreichungsform (z.B. per os) aufweisen müssen wie das bereits zugelassene Referenzarzneimittel (Originator). Die sogenannte Bioäquivalenz dieser Substanzen muss durch geeignete Studien nachgewiesen sein.

Biosimilars sind Nachfolgepräparate von biotechnologisch hergestellten Wirkstoffen, den hochmolekularen sogenannten *Biologika*. Da Biologika in lebenden Organismen (z.B. Zellen oder Mikroorganismen) entstehen, können Biosimilars nie absolut identisch, aber stets ähnlich (similar) sein. Der Nachweis, dass keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit, Sicherheitsprofil und Immunogenität zum Originalpräparat bestehen, muss durch klinische Studien erbracht werden.

Eine weitere Wirkstoffklasse sind *non-biological complex drugs (NBCD)*, die von „small molecules“ und Biologika abzugrenzen sind. Sie werden wie Generika chemisch-synthetisch hergestellt, ihre Moleküle sind aber deutlich komplexer, sodass

Nachfolgeparate ebenfalls einen klinischen Wirksamkeitsnachweis erbracht haben müssen.

Die derzeit verfügbaren Nachfolgepräparate in der Behandlung der MS, NMOSD und MOG-IgG assoziierten Erkrankungen und ihre Klassifizierung sind in folgender Tabelle aufgelistet.

Wirkstoff	Typ	Originator
Dimethylfumarat	Small molecule	Tecfidera®
Fingolimod	Small molecule	Gilenya®
Glatirameracetat	NBCD	Copaxone®
Natalizumab	Biologikum	Tysabri®
Teriflunomid	Small molecule	Aubagio®
Rituximab	Biologikum	Mabthera®
Eculizumab	Biologikum	Soliris®
Tocilizumab	Biologikum	RoActemra®

Tabelle Generika, NBCD-Nachfolgepräparate und Biosimilars in der Therapie der MS, NMOSD oder MOGAD

Neben jenen Studien, die die Vergleichbarkeit der einzelnen Generika, NBCD-Nachfolgepräparate und Biosimilars zu den Originalpräparaten gezeigt haben (z.B. Cohen et al. 2015; Hemmer et al. 2023), gibt es auch eine breite Evidenz zur Sicherheit der Umstellung einer laufenden Therapie auf Nachfolgepräparate (Barbier et al. 2020). Dennoch besteht seitens der Patientinnen und Patienten als auch vom medizinischen Personal zum Teil nur eine geringe oder fehlende Akzeptanz bei Therapieumstellungen auf Generika, NBCD-Nachfolgepräparate oder Biosimilars. Um einer negativen Wahrnehmung dieser Nachfolgepräparate, einer Unsicherheit in Bezug auf Effektivität und Sicherheit / Verträglichkeit entgegenzutreten sowie die Therapieadhärenz aufrecht zu halten, ist eine entsprechende Aufklärung von hohem Stellenwert (Greenberg und Giovannoni 2023).

Statement D51 **(Konsens)**: Generika, Non-Biological Complex Drugs-Nachfolgepräparate und Biosimilars sind in ihrer Wirksamkeit und ihrem Nebenwirkungsprofil vergleichbar mit den Originalpräparaten.

Geprüft 2025

Empfehlung D52 **(starker Konsens)**: Generika, Non-Biological Complex Drugs-Nachfolgepräparate und Biosimilars können anstelle der Originalpräparate eingesetzt werden. Patientinnen und Patienten sollen vor einem Wechsel vom Originalpräparat auf ein Nachfolgepräparat über die Vergleichbarkeit aufgeklärt werden.

Geprüft 2025

D.4 Zelltherapien

D.4.1 Autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation (aHSZT)

Die Idee, die MS durch einen „Reset" des Immunsystems zu behandeln, ist nicht neu und wird auch durch die neueren zelldepletierenden Immuntherapeutika verfolgt. Als die am weitesten reichende Form einer Ablation und Repopulation des Immunsystems wird die autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation (aHSZT) seit Mitte der 1990er-Jahre untersucht. Mitte 2019 waren beim europäischen Knochenmarktransplantationsnetzwerk 1.444 Fälle dokumentiert (Sharack et al. 2019), und es liegen zehn retrospektive Fallserien, sechs prospektive einarmige Studien und zwei randomisiert-kontrollierte Studien vor. In der 2019 publizierten größeren RCT (Burt et al. 2019) zeigten in einem Zeitraum von zwei Jahren drei von 52 Patientinnen und Patienten nach Transplantation eine EDSS-Progression von mind. einem Punkt – gegenüber 34 von 51 Patientinnen und Patienten, die auf ein MS-Medikament (darunter 21 auf Natalizumab) eingestellt worden waren. Alemtuzumab, Ocrelizumab oder Cladribin wurden in der Kontrollgruppe allerdings nicht eingesetzt. In der von Burt publizierten bisher größten Fallserie (507 Transplantierte) ergaben sich zudem Hinweise, dass auch Betroffene mit progredienter MS profitieren könnten (Burt et al. 2022).

Die therapiebedingte Mortalität des Verfahrens hat stark abgenommen und lag in den letzten Jahren unter den dokumentierten Behandlungsfällen bei 1 % (Muraro et al. 2017). Auf der ECTRIMS-Konferenz 2024 wurden aktuelle Daten zu n=363 von MS Betroffenen, die im Vereinigten Königreich (UK) behandelt worden waren, vorgestellt (Muraro 2024). 62% hatten vor aHSZT einen schubförmigen Verlauf. Das progressionsfreie Überleben gemessen mittels EDSS fünf Jahre nach aHSZT lag bei 62%, das NEDA3-Kriterium erreichten 48%. 27% zeigten nach fünf Jahren eine Verbesserung im EDSS. Die Mortalität lag bei 1% (4 von 363).

Auf dem Boden der 2019 vorliegenden Evidenz haben die europäischen und amerikanischen Gesellschaften für Knochenmark- und Stammzelltransplantation unter neurologischer Beteiligung Empfehlungen zum Einsatz der aHSZT bei MS konsentiert (Cohen et al. 2019; Sharrack et al. 2019). Beide Organisationen sehen in der autologen

Knochenmarktransplantation bei hochaktiver MS mit schneller Behinderungsprogression und Versagen mindestens einer medikamentösen Immuntherapie eine Option, insbesondere bei hochaktiven schubförmigen Verläufen. Ein Nutzen bei chronischen Verläufen ist nicht auszuschließen, ist vermutlich aber abhängig vom Ausmaß der entzündlichen Aktivität der MS. Der europäische Konsensus empfiehlt weitere Studien mit hochwirksamen Substanzen (aus der Wirksamkeitskategorie 3 dieser Leitlinie) als Komparator und die fortgesetzte Dokumentation in Registern, um den Stellenwert der aHSZT auch gegenüber den potenteren neueren Medikamenten besser beurteilen zu können. Allerdings besteht allgemein ein Konsens, dass die aHSZT hoch wirksam ist. Kritisch bzw. nur mäßig dokumentiert sind die Langzeitnebenwirkungen. Von der „Task force aHSZT“ des klinischen Kompetenznetzes Multiple Sklerose liegen Empfehlungen für Deutschland vor (Bayas et al. 2023). Die Kostenübernahme für die Therapie muss in jedem Fall bei der Krankenkasse beantragt werden.

Weltweit werden mehrere kontrollierte Studien zur schubförmigen MS durchgeführt (Sharrack et al. 2019). Darüber hinaus wird die Durchführung der aHSZT nur in Zentren empfohlen, die JACIE-akkreditiert sind und in denen eine enge Kooperation zwischen Neurologen und Neurologinnen und Transplantierenden besteht. Dieser Einschätzung und Empfehlung schließt sich die Leitliniengruppe an.

Empfehlung D53 **(Konsens)**: Die autologe Stammzelltransplantation (aHSZT) hat das Potenzial, sich zu einer Therapieoption vor allem bei schubförmiger MS zu entwickeln. Bei Krankheitsdurchbruch unter Wirksamkeitskategorie 3 Therapien in Form von Schüben und MRT-Aktivität kann eine aHSZT erwogen werden.

Geprüft 2025

Empfehlung D54 **(starker Konsens)**: Da aktuell eine Überlegenheit im Vergleich zu Substanzen der Wirksamkeitskategorie 3 vor allem unter Sicherheitsaspekten nicht klar belegt ist, sollte die aHSZT im Rahmen von Registerstudien und weiteren kontrollierten Studien durchgeführt werden.

Geprüft 2025

D.4.2 CAR-T Zelltherapie

Die CAR-T Zelltherapie ist neben der autologen Stammzelltransplantation (aHSZT) ein weiteres zell-basiertes Therapieprinzip.

Während bei der aHSZT die Transplantation autologer Stammzellen des Knochenmarks erfolgt, werden bei der CAR-T Zelltherapie autologe T-Zellen zu CAR-T-Zellen verändert

und „transplantiert“. Die CAR-T Zellen eliminieren dann im Körper des Empfängers bzw. der Empfängerin bestimmte Immunzell-Subpopulationen, meist B-Zellen (wohingegen bei der aHSZT das gesamte zelluläre Immunsystem neu aufgebaut wird).

CAR-T-Zellen werden bislang in der Behandlung von malignen Erkrankungen der B-Zellreihe erfolgreich eingesetzt und werden nun auch bei Autoimmunerkrankungen untersucht. Bei dem Verfahren werden T-Zellen aus dem Blut des Betroffenen gewonnen und mit Hilfe eines viralen Vektors gentechnisch mit einem chimären Antigenrezeptor (CAR), aktuell meist gegen das B-Zell-Epitop CD 19 gerichtet, beladen. Nach einer Chemotherapie werden die CAR-T Zellen den Betroffenen re-infundiert. Im Empfänger können sie expandieren und effizient Zellen mit dem Zielantigen erkennen und zerstören. Im Vergleich zu den klassischen monoklonalen Antikörpern gegen B-Zellen haben CAR-T-Zellen eine bessere Gewebegängigkeit und eine stärkere Depletionstiefe.

In den vergangenen zwei Jahren wurden CD19-CAR-T Zellen erfolgreich bei einzelnen schwerst betroffenen Patientinnen und Patienten mit Systemischem Lupus Erythematodes (SLE) (Müller et al. 2024), Myasthenia gravis oder Stiff-Person Syndrom (Haghikia et al. 2023) eingesetzt. Erste Fallbeschreibungen sprechen für eine gute Verträglichkeit bei MS (Fischbach et al. 2024). Mehrere klinische Studien zum Einsatz der CD19-CAR-T Zelltherapie bei MS sind derzeit gestartet oder in Vorbereitung (Konitsioti et al. 2024).

CAR-T Zellen können zu systemischen Entzündungsreaktionen, oft als Cytokine-Release Syndrom (CRS), führen. Zudem kann durch eine CAR-T Zelltherapie das bei MS schon beeinträchtigte zentrale Nervensystem im Rahmen eines sogenannten Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms *(ICANS)* zusätzlich geschädigt werden. *Auch langfristig* kann es zu Störungen des Immunsystems kommen: Unter Beobachtung steht derzeit, ob die CAR-T Zelltherapie bei hämatologischen Grunderkrankungen zu einem Risiko für sekundäre Malignome, z.B. Lymphomen, führt.

Es handelt sich bei der CAR-T Zelltherapie um ein experimentelles, für die Therapie von Autoimmunerkrankungen nicht zugelassenes Behandlungsverfahren.

Statement D55 **(starker Konsens)**: Die CAR-T Zelltherapie stellt ein neues Verfahren zur Behandlung von vor allem B-zellvermittelten Autoimmunerkrankungen in der Neurologie dar. Bisher kann keine allgemeine Empfehlung zur Behandlung der MS mit CAR-T-Zellen gegeben werden, da Nutzen und Risiken zunächst im Rahmen von klinischen Studien geprüft werden müssen.

Geprüft 2025

Die derzeit gestarteten klinischen Studien sind notwendig, um die Sicherheit und Wirksamkeit dieser neuen zellbasierten Therapie bei der schubförmigen und der progredienten Verlaufsform der MS sowie bei anderen neuroimmunologischen Erkrankungen beurteilen zu können. Dazu müssen diese in Zentren erfolgen, die sowohl in der Behandlung der MS als auch der CAR-T Zelltherapie erfahren sind und in denen eine enge Zusammenarbeit zwischen Neurologie und Hämatoonkologie besteht.

D.5 MS und Schwangerschaft

D.5.1 MS und Schwangerschaft allgemein

Bislang ergeben sich keine Hinweise aus der Literatur, dass sich eine Schwangerschaft grundsätzlich negativ auf die MS auswirkt (D'Hooghe et al. 2010; Lamaita et al. 2022, Shipley et al. 2025). Krankheitsaktivität (Schübe) im Jahr vor der Schwangerschaft, jüngeres Alter und auch eine kürzere Dauer der Immuntherapie vor der Schwangerschaft waren in einer Untersuchung aus Italien jedoch mit einem höheren Risiko einer Behinderungsprogression im Verlauf assoziiert (Portaccio et al. 2022). Umgekehrt wirkt sich die MS hinsichtlich Spontanaborten, Schwangerschaftsverlauf, Geburt und frühkindlicher Entwicklung per se nicht negativ aus (Dahl et al. 2008; MacDonald et al. 2019; Zuluaga et al. 2019; Mahlanza et al. 2021). Daten aus dem dänischen MS-Register ergaben eine höhere Zahl von Geburten per elektivem Kaiserschnitt und Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht (*small for gestational age*, SGA) bei Patientinnen mit MS (Andersen et al. 2021). Ein systematisches Review von 2023 - ebenfalls aus Dänemark - ergab Hinweise auf ein erhöhtes Risiko einer Frühgeburt und ein niedrigeres Geburtsgewicht bei den Kindern von Müttern mit MS (Andersen et al. 2023). In einer Untersuchung an 3.875 Schwangeren mit MS zeigten sich ein höheres Risiko für Infektionen im Vergleich zu Frauen ohne MS sowie ebenfalls ein gering höheres Risiko für Frühgeburten (MacDonald et al. 2019).

In der Schwangerschaft nimmt bei unbehandelten Frauen die Schubrate bis zum letzten Trimenon kontinuierlich ab und steigt dann in den ersten drei Monaten nach der Entbindung wieder signifikant auf das (unbehandelte) Niveau von vor der Schwangerschaft an. Dies scheint abzuhängen von der Krankheitsaktivität und Behandlung vor und in der Schwangerschaft sowie der Wiederaufnahme einer Therapie postpartum (Confavreux et al. 1998; Vukusic et al. 2004; Hellwig et al. 2008b; Portaccio et al. 2014; Bsteh et al. 2020; Langer-Gould et al. 2020; Anderson et al. 2021; Hellwig et al. 2021b; Yeh et al. 2021; Krysko et al. 2023; Bove et al. 2024a). In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass bis zu 30 % der Frauen in den ersten drei Monaten nach der Geburt einen Schub erleiden. Es zeigt sich aber auch, dass die Schubraten postpartal im Laufe der letzten Jahre eher rückläufig sind, wahrscheinlich im Kontext der vielfältig verfügbaren Immuntherapien und auch der zunehmend besseren Abstimmung der

Familienplanung. Das Auftreten von Schüben in der Schwangerschaft und postpartal war in einer Studie aus der Schweiz mit einer rascheren Behinderungsprogression assoziiert (Walter et al. 2006).

Empfehlung D56 **(starker Konsens)**: Frauen mit MS und Kinderwunsch sollen über den Verlauf der MS während und nach einer Schwangerschaft beraten werden. Eine Schwangerschaft sollte möglichst in einer stabilen Phase der Erkrankung geplant werden.

Geprüft 2025

Bezüglich spezifischer Aspekte zu Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett bei Frauen mit einer Querschnittslähmung sei auf die entsprechende Leitlinie der DMGP und DGGG verwiesen (Kurze et al. 2024).

D.5.2 Schubtherapie in der Schwangerschaft

Die Gabe von hochdosierten Glukokortikosteroiden (GKS) bei Auftreten eines Erkrankungsschubs mit schwerer Symptomatik in der Schwangerschaft ist nach dem ersten Trimenon möglich. Bei Gabe von Steroiden im ersten Trimenon steigt das Risiko einer Kiefer-Lippen-Gaumenspaltbildung; dies ist möglicherweise abhängig von der Wahl der Steroide (fluoriert versus nicht fluoriert) (de Steenwinkel et al. 2017; Park-Wyllie et al. 2000). Ein möglicher Zusammenhang mit dem Auftreten von Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern von Müttern, die mit Kortikosteroiden behandelt wurden, wird in Studien u.a. in einer finnischen Populationsstudie diskutiert, wobei die Dosis möglicherweise eine Rolle spielt (Räikkönen et al. 2020). Dies konnte in einer aktuelleren Studie mit neurokognitiven Untersuchungen an 30 Kindern (mittleres Alter 10 Jahre), deren von einer MS betroffenen Mütter während der Schwangerschaft hochdosierte GKS erhalten hatten, nicht bestätigt werden (Kozik et al. 2025). GKS der Wahl sind bei Schwangeren Methylprednisolon oder Prednisolon (nicht-fluorierte GKS).

In einer kleineren Fallserie von 20 MS-Patientinnen wurde bei ca. 80 % von einem positiven Ansprechen auf eine Immunadsorption berichtet, wobei die Mehrzahl aufgrund eines schweren, nicht auf Steroide ansprechenden Erkrankungsschubs und im zweiten Trimenon behandelt worden war (Hoffmann et al. 2018). Zudem gibt es Fallberichte mit positivem Ansprechen auf eine Plasmapherese bei schweren, Therapie-refraktären Erkrankungsschüben in der Schwangerschaft (Wind et al. 2021).

Empfehlung D57 **(Konsens)**: Bei Auftreten eines Erkrankungsschubs nach dem ersten Trimenon kann eine Therapie mit hochdosierten Glukokortikosteroiden erfolgen.

Geprüft 2025

Empfehlung D58 **(starker Konsens)**: In Ausnahmefällen (z. B. sehr schwerer Schub) kann nach expliziter Aufklärung über das spezifische Risiko auch im ersten Trimenon eine Therapie mit hochdosierten Glukokortikosteroiden erwogen werden.

Geprüft 2025

Empfehlung D59 **(starker Konsens)**: Bei schwerem therapierefraktärem Schub oder Kontraindikation für Steroide kann eine Immunadsorption oder Plasmapherese in der Schwangerschaft erwogen werden.

Geprüft 2025

D.5.3 MS-Therapien und Schwangerschaft

Mit der Entwicklung und Zulassung zahlreicher neuer Immuntherapeutika, insbesondere monoklonaler Antikörper zur Behandlung der Multiplen Sklerose und anderer neuroimmunologischer Erkrankungen ergeben sich zunehmend Fragestellungen zum Einsatz dieser Immuntherapeutika im Kontext mit Familienplanung und Schwangerschaft. Der Informationsbedarf ist entsprechend groß, daher wird aktuell eine eigene S3-Leitlinie *Neuroimmunologische Erkrankungen und Kinderwunsch* entwickelt.

Ob die Anwendung eines Medikaments in der Schwangerschaft sicher ist, kann nach einer Empfehlung der EMA erst ausreichend beurteilt werden, wenn prospektive Daten von mind. 1.000 Schwangerschaften mit Exposition im ersten Trimenon vorliegen (EMA 2008). Dies trifft auf die meisten MS-Medikamente nicht zu. Da in der Regel die Medikamente bei Eintritt der Schwangerschaft abgesetzt werden, liegen zudem nur sehr wenige Daten zur Exposition mit Medikamenten während der gesamten Schwangerschaft vor. Daten aus der Datenbank der französischen Krankenversicherung (n= 46.294 Patientinnen mit MS) zeigen, dass insgesamt die Zahl der Schwangerschaften, die unter einer Immuntherapie eingetreten sind, in den Jahren von 2010 bis 2015 zugenommen hat und dabei am häufigsten mit Interferonen oder Glairameracetat behandelt wurde (Tillaut et al. 2022).

In Deutschland können Medikamentenexpositionen in der Schwangerschaft über das deutsche Schwangerschaftsregister erfasst werden (Multiple Sklerose und Kinderwunsch Register (DMSKW))[22].

Bezüglich spezifischer Unterschiede der in der Schweiz geltenden Zulassungen zur medikamentösen Therapie in der Schwangerschaft sei auf die gemeinsamen Empfehlungen der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft, der Schweizerischen Multiple Sklerose Gesellschaft und der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe verwiesen (https://www.mdpi.com/2514-183X/8/3/26).

Empfehlung D60 **(Konsens)**: Die Familienplanung soll bei der Wahl einer Immuntherapie bei MS- Betroffenen berücksichtigt werden und es soll über Therapiemöglichkeiten während und nach einer Schwangerschaft beraten werden. Vor Beginn einer Immuntherapie sollen bei Frauen eine mögliche bestehende Schwangerschaft und die Durchführung eines Schwangerschaftstests unter Berücksichtigung der angestrebten Therapie erörtert werden.

Geprüft 2025

Empfehlung D61 **(Konsens)**: Abhängig von der bisherigen bzw. aktuellen Immuntherapie sollten präkonzeptionell eine interdisziplinäre Beratung und Absprache zwischen der behandelnden Neurologin / dem behandelnden Neurologen und der behandelnden Gynäkologin / dem behandelnden Gynäkologen erfolgen.

Geprüft 2025

Auswertungen aus dem DMSKW zeigen, dass der Einsatz von Immuntherapien in der Regel nicht zu erhöhten Raten von Spontanaborten oder Frühgeburten führt (2.885 exponierte Schwangerschaften vs. 837 nicht exponierte Schwangerschaften; ausreichende Anzahl an Daten zu folgenden Medikamenten: Interferone > Glatirameroide > Natalizumab > Fumarate > anti-CD20-Antikörper und S1P-Rezeptor-Modulatoren), allerdings fand sich vor allem bei Einsatz von hochwirksamen Medikamenten (anti-CD20-Antikörper und S1P-Modulatoren sowie Natalizumab im 3. Trimenon) ein erhöhtes Risiko für ein zu kleines Geburtsgewicht bezüglich Gestationsalter („small for gestational age“, SGA) (Bast et al. 2024).

Daten aus verschiedenen Studien und u.a. aus dem Innovationsfonds-Projekt „Kinderwunsch und Multiple Sklerose“[23], bestätigen ein erhöhtes Risiko für

[22] https://www.ms-und-kinderwunsch.de

[23] https://innovationsfonds.g-ba.de/beschluesse/kums-kinderwunsch-und-multiple-sklerose-ein-balanceakt-fuer-werdende-muetter-und-ihre-kinder.125

Schubaktivität in einem Teil der Betroffenen, insbesondere bei Absetzen einer Therapie mit Natalizumab oder S1P-Rezeptor Modulatoren oder bei Eintritt der Schwangerschaft (Yeh et al. 2021; Demortiere et al. 2023; Schubert et al. 2023; Gavoille et al. 2025; Jenatin et al. 2025).

Empfehlung D62 **(Konsens)**: Aufgrund des erhöhten Risikos für Krankheitsaktivität bei Beendigung von Natalizumab und S1P-Rezeptor Modulatoren in Vorbereitung auf eine Schwangerschaft sollen diese Therapieszenarien detailliert mit der Betroffenen diskutiert werden.
In individueller Nutzen-Risiko-Abwägung kann aus dieser Überlegung heraus ggf. einer anderen hochwirksamen Therapie (aus Wirksamkeitskategorie 2 / 3) der Vorzug gegeben werden.

Geprüft 2025

Empfehlung D63 **(starker Konsens)**: Die Entscheidung für den Zeitpunkt der Wiederaufnahme einer Immuntherapie postpartal soll in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität vor und in der Schwangerschaft und unter Berücksichtigung des Patientenwunsches getroffen werden.

Hierfür kann postpartal während der Stillperiode ein MRT ohne Kontrastmittel erwogen werden.

Geprüft 2025

Grundsätzlich ist die Vorstellung in einem MS-Schwerpunktzentrum sinnvoll, insbesondere wenn es um die Entscheidung der Therapiefortführung auch während einer Schwangerschaft geht.

Im Folgenden werden die einzelnen MS-Immuntherapien und ihre Besonderheiten in Bezug auf die Schwangerschaft dargestellt. Grundsätzlich ist zu beachten, dass Antikörper (physiologische Immunglobuline und therapeutische Antikörper) ab der 20. Schwangerschaftswoche zunehmend aktiv über die Plazentaschranke transportiert werden und so den fetalen Kreislauf erreichen. Bei bestimmten Therapien ist ein Schwangerschaftstest vor jeder Anwendung zwingend erforderlich.

D.5.3.1 Beta-Interferone und Glatirameroide

Beta-Interferone und Glatirameroide zeigen im Menschen weder teratogenes noch abortives Potenzial (Herbstritt et al. 2016; Sandberg-Wollheim et al. 2018; Thiel et al. 2016). Aktuelle sowie internationale Daten und Daten aus dem deutschen Schwangerschaftsregister zeigen, dass die Gabe von Beta-Interferonen (n > 2.000) oder

Glatirameroiden (n > 2.000) in der frühen Schwangerschaft keinen negativen Einfluss auf Abortrate, Geburtsgewicht, Frühgeburt oder andere Schwangerschaftskomplikationen hat (Coyle et al. 2014; Thiel et al. 2016; Hakkarainen et al. 2020; Hellwig et al. 2020; Kaplan et al. 2023; Klehmet et al. 2023; Weinstock-Guttman et al. 2023; Kaplan et al. 2025). Beta-Interferone haben dementsprechend 2019 eine Zulassungserweiterung für die Schwangerschaft erhalten. Für Glatirameracetat wurde die Fachinformation 2024 ebenfalls angepasst, und es kann in der Schwangerschaft eingesetzt werden.

Es gibt allerdings deutlich weniger Daten zur Behandlung mit Interferonen und Glatirameroiden über das erste Trimenon hinaus bzw. während der gesamten Schwangerschaft (Hellwig & Gold 2011; Fragoso et al. 2013).

Empfehlung D64 **(starker Konsens)**: Die Therapie mit Beta-Interferonen und Glatirameroiden sollte bis zur Bestätigung der Schwangerschaft beibehalten werden. Beta-Interferone und Glatirameroide können nach Risiko-Nutzen-Abwägung bei Frauen mit hoher Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft fortgeführt werden.

Geprüft 2025

D.5.3.2 Dimethylfumarat und Diroximelfumarat

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität von Dimethylfumarat (DMF) gezeigt; Hinweise auf eine verminderte Fertilität ergaben sich beim Menschen bislang nicht. Dimethylfumarat war im Tiermodell plazentagängig. Die Halbwertszeit von DMF ist kurz, und DMF wird rasch ausgeschieden. In klinischen Studien und Beobachtungen nach Zulassung ergaben sich bisher keine Hinweise auf erhöhte Abortraten oder ein erhöhtes Risiko von Fehlbildungen nach Exposition mit Dimethylfumarat in der Schwangerschaft (Gold et al. 2015; Everage et al. 2018; Hellwig et al. 2021a; Hellwig et al. 2024; Landi et al. 2024), wobei die Zahl der prospektiv dokumentierten Schwangerschaften mit bekanntem Ausgang noch begrenzt ist (< 500). Es liegen kaum Daten zur Behandlung mit Dimethylfumarat über das erste Trimenon hinaus bzw. während der gesamten Schwangerschaft vor. In einer italienischen Studie ergaben sich keine Hinweise auf ein erhöhtes Schubrisiko in der Schwangerschaft nach Beenden von Dimethylfumarat zu Beginn der Schwangerschaft (Landi et al. 2024). Daten zu Diroximelfumarat (DRF) und Schwangerschaft liegen bisher nicht vor, die Risiken sind aber als ähnlich einzuschätzen.

Empfehlung D65 **(starker Konsens)**: Eine Therapie mit DMF oder DRF kann bis zum Eintritt der Schwangerschaft erwogen werden. Die Therapie mit DMF oder DRF soll nicht in der Schwangerschaft fortgeführt werden.

Geprüft 2025

D.5.3.3 Teriflunomid

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

Empfehlung D66 **(Konsens)**: Frauen, die kurz- bis mittelfristig einen Kinderwunsch haben, sollten keine Therapie mit Teriflunomid beginnen.

Geprüft 2025

Nach Exposition mit Teriflunomid ergaben sich bislang in klinischen Studienprogrammen, in einer französischen Kohorte und in einem dänischen Register keine Hinweise auf eine erhöhte Rate an Fehlbildungen. Es wurden aber vermehrt Spontanaborte beobachtet sowie aufgrund der potenziellen Teratogenität häufig Schwangerschaftsabbrüche durchgeführt (Kieseier & Benamor 2014; Vukusic et al. 2019; Barataud-Reilhac et al. 2020; Andersen et al. 2022). In der Mehrzahl der berichteten Schwangerschaften erfolgte nach Feststellung der Schwangerschaft eine beschleunigte Elimination von Teriflunomid und Teriflunomid wurde nicht über das erste Trimenon hinaus eingenommen.

Das Risiko einer über den Mann vermittelten embryofetalen Toxizität aufgrund einer Behandlung mit Teriflunomid gilt als gering (Andersen et al.2022). In einer Studie wurde bei Frauen, deren Partner mit Teriflunomid behandelt wurden, niedrige Konzentrationen von Teriflunomid im Blut nachgewiesen (Guarnaccia et al. 2022). Von der FDA, nicht jedoch von der EMA, wird für Männer, die eine Vaterschaft planen, ein Auswaschen von Teriflunomid empfohlen mit dem Ziel einer Plasmakonzentration unter 0,02 mg/l.

Empfehlung D67 **(starker Konsens)**: Männer unter Teriflunomid sollen auf die Möglichkeit einer embryofetalen Toxizität und auf die Möglichkeit der beschleunigten Elimination hingewiesen werden.

Geprüft 2025

Empfehlung D68 **(starker Konsens)**: Aufgrund der langen Halbwertszeit sollten Frauen unter Teriflunomid, die einen aktiven Kinderwunsch entwickeln, eine beschleunigte Elimination durchführen, bevor eine Schwangerschaft eintreten kann.

Geprüft 2025

Empfehlung D69 **(Konsens)**: Bei versehentlicher Einnahme von Teriflunomid in der Schwangerschaft sollen eine pränataldiagnostische Beratung und Untersuchung erfolgen.

Geprüft 2025

D.5.3.4 Fingolimod und andere S1P-Rezeptor Modulatoren

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität von Fingolimod gezeigt, darunter Fehlgeburten und Organdefekte. Auch für Siponimod und Ozanimod zeigten tierexperimentelle Studien eine Reproduktionstoxizität. Bei 66 Schwangerschaften unter einer Therapie mit Fingolimod (Exposition im ersten Trimenon) wurden fünf Fälle mit Fehlbildungen berichtet (Karlsson et al. 2014). In einer weiteren multizentrischen Studie ergab sich eine Rate von 4,8 % (n = 2 / 42) für größere Fehlbildungen nach Exposition mit Fingolimod bis zum ersten Trimester bei 63 Frauen im Vergleich zu 2,3 % unter Interferon-Behandlung (Pauliat et al. 2021). Weitere Daten zum Ausgang von Schwangerschaften, die im Nebenwirkungsregister der Firma Novartis gesammelt wurden, ergaben zwar zunächst keine eindeutigen Hinweise auf erhöhte Raten von Fehlbildungen im Vergleich zu Daten aus der Normalbevölkerung, aber es gab mehr Fälle von kardiovaskulären Anomalien, die auch in einer epidemiologischen Untersuchung aus Deutschland berichtet wurden (Geissbühler et al. 2018; Platzbecker et al. 2022; Bast et al. 2024). Post-Marketing-Daten scheinen aber zu bestätigen, dass bei Anwendung von Fingolimod in der Schwangerschaft ein zweifach erhöhtes Risiko für angeborene Fehlbildungen im Vergleich zur beobachteten Rate in der Allgemeinbevölkerung (2–3 % laut EUROCAT[24]) besteht (Rote Hand Brief 2019). Eine Untersuchung zum Outcome von Schwangerschaften im Rahmen der Studienprogramme mit Ozanimod (M. Crohn, Ulzerative Colitis und Multiple Sklerose) (n=78 gesamt, n=42 Lebendgeburten) berichtete keine erhöhte Inzidenz von Fehlbildungen (eine kongenitale Fehlbildung mit Doppelniere) oder andere negative Schwangerschaftsausgänge bei Exposition mit Ozanimod in der Schwangerschaft (Dubinsky et al. 2024).

[24] https://www.eurocat-network.eu

Fingolimod und andere S1P-Rezeptor Modulatoren sind daher kontraindiziert in der Schwangerschaft, und es muss vor Therapiebeginn ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen über das Risiko, das aus einer Behandlung mit S1P-Rezeptor Modulatoren für den Fötus entsteht, explizit aufgeklärt werden und während der Behandlung wirksam verhüten. Die Verhütung muss auch noch nach Beendigung der Therapie fortgesetzt werden - bei Fingolimod über mind. zwei Monate, bei Ozanimod drei Monate, bei Ponesimod eine Woche bzw. bei Siponimod zehn Tage.

Empfehlung D70 **(starker Konsens)**: Bei versehentlicher Einnahme von Fingolimod oder anderen S1P-Rezeptor Modulatoren in der Schwangerschaft sollen eine pränataldiagnostische Beratung und Untersuchung erfolgen.

Geprüft 2025

Eine teils deutliche Rückkehr der Krankheitsaktivität nach Beenden von Fingolimod aufgrund der Planung einer Schwangerschaft ist in Fallserien und einer retrospektiven Kohortenstudie aus Italien (n=27 Patientinnen) berichtet worden, teilweise traten dabei in der Schwangerschaft schwere Schübe auf (Meinl et al. 2017; Alroughani et al. 2018; Sepúlveda et al. 2020; Bianco et al. 2021; Jeantin et al. 2025). Im Falle des Absetzens von Fingolimod wurden in einer Studie mit 213 Schwangerschaften von 201 Frauen bei über 30% der Frauen Schübe während und bei 45% im Jahr nach der Schwangerschaft dokumentiert. Bei etwa 6% war dies mit bleibender Behinderung verbunden (Hellwig et al. 2023). Hierbei handelt es sich möglicherweise um einen Klasseneffekt, der auch bei anderen S1P-Modulatoren zu bedenken ist.

Empfehlung D71 **(starker Konsens)**: Auf das Risiko der Rückkehr von Krankheitsaktivität nach Beenden von Fingolimod oder anderen S1P-Rezeptor Modulatoren auch nach Eintritt einer Schwangerschaft soll hingewiesen werden.

Geprüft 2025

Empfehlung D72 **(Konsens)**: Bei Beenden der Therapie mit Fingolimod oder anderen S1P-Rezeptor Modulatoren aufgrund eines Kinderwunsches sollte eine alternative Therapie als Überbrückung erfolgen, um eine Rückkehr der Krankheitsaktivität zu verhindern.

Geprüft 2025

Statement D73 **(Konsens)**: Bei Beenden einer Therapie mit Fingolimod oder anderen S1P-Rezeptor Modulatoren bei Kinderwunsch bietet sich als Überbrückung eine anti-CD20 gerichtete Therapie an*.

Geprüft 2025

*Begründet ist dies mit der langen biologischen Halbwertszeit der B-Zell Depletoren. Natalizumab und Cladribin wären Alternativen; bei Natalizumab müsste aber die Therapie nach Eintritt der Schwangerschaft ggf. noch fortgesetzt werden (siehe D.5.3.6) und bei Cladribin ist die Karenzzeit, bis eine Konzeption versucht werden kann, deutlich länger (siehe D.5.3.5).

D.5.3.5 Cladribin

Tierexperimentelle Studien haben für Cladribin Reproduktionstoxizität mit Embryotoxizität und Teratogenität (Lau et al. 2002) sowie testikuläre Auswirkungen in Form eines verminderten Gewichts der Testikel und einer erhöhten Anzahl nicht beweglicher Spermien gezeigt. Aufgrund des Wirkmechanismus von Cladribin ist von Genotoxizität auszugehen. Cladribin ist daher in der Schwangerschaft streng kontraindiziert. Vor Behandlungsbeginn mit Cladribin in Jahr 1 und Jahr 2 muss ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen und unter Behandlung eine sichere Verhütung erfolgen. Hierzu hat die FDA und EMA 2024 den Empfehlungstext für Frauen abgeändert und empfiehlt eine zuverlässige Empfängnisverhütung für Frauen und Männer während und nach Behandlung mit Cladribin.

Tierexperimentelle Daten und Daten aus dem Schwangerschaftsregister vor allem zu Schwangerschaften im Risikozeitraum während Cladribineinnahme und in der ersten Zeit danach sind weiterhin sehr begrenzt.

Eine integrierte Analyse der Schwangerschaften im gesamten Cladribin MS-Programm und in anderen Cladribinstudien umfasst 70 Schwangerschaften (Cladribin: n = 49, Plazebo n = 21). Hiervon traten 16 Schwangerschaften im Risikozeitraum (während der Einnahme von Cladribin oder 6 Monate danach) auf. Von den 70 Schwangerschaften führten 28 zu Lebendgeburten; 25 wurden elektiv unterbrochen und 16 führten zu einem spontanen Abort (11 in der Cladribingruppe, davon zwei im Risikozeitraum). Zwei Fehlbildungen wurden beobachtet (eine unter Cladribin (ohne Exposition im Risikozeitraum), eine unter Plazebo) (Giovannoni et al. 2020).

Bei über 39 im deutschen Schwangerschaftsregister berichteten Schwangerschaften waren 22 innerhalb von sechs Monaten nach der letzten Einnahme von Cladribin eingetreten. Bei einem Kind mit Einnahme von Cladribin 66 Tage vor der letzten Monatsblutung trat ein Vorhofseptumdefekt auf. Frauen, die nur einen Cladribinzyklus abgeschlossen hatten, wiesen ein höheres Risiko für Krankheitsaktivität postpartal auf; ansonsten zeigte sich nach vollständiger Behandlung mit Cladribin (zwei Zyklen) ein

stabiler Erkrankungsverlauf der Multiplen Sklerose in der Schwangerschaft und postpartal (Dost-Kovalsky et al. 2023).

Daten aus dem 10-jährigen Pharmakovigilanz Programm zu Cladribin (MAPLE-MS) zeigen in der Interims 7-Jahresanalyse bislang neben dem berichteten Vorhofseptumdefekt keine weiteren größeren Malformationen (Cladribin Exposition während oder innerhalb 6 Monate vor Schwangerschaft: 383 Schwangerschaften, 336 Mütter (157 mit bekanntem Schwangerschaftsoutcome) und 47 Väter (16 mit bekanntem Schwangerschaftsoutcome)). (Hellwig et al., 2025).

Empfehlung D74 **(Konsens)**: Mit Blick auf den Verlauf der MS als Grunderkrankung der Mutter sollte eine Schwangerschaft idealerweise erst ab sechs Monaten nach vollständig erfolgter Behandlung mit Cladribin (zwei Zyklen) geplant werden.

Geprüft 2025

Empfehlung D75 **(starker Konsens)**: Eine Schwangerschaft soll während der Behandlung mit Cladribin und mindestens sechs Monate (bei Frauen) bzw. 3 Monate (Männer) nach der letzten Dosis durch Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode verhindert werden.

Modifiziert 2025

Empfehlung D76 **(starker Konsens)**: Männer sollen auf die Möglichkeit einer Kryokonservierung ihrer Spermien vor Behandlungsbeginn mit Cladribin hingewiesen werden.

Modifiziert 2025

Empfehlung D77 **(starker Konsens)**: Bei versehentlicher Einnahme von Cladribin in der Schwangerschaft sollen eine pränataldiagnostische Beratung und Untersuchung erfolgen.

Geprüft 2025

D.5.3.6 Monoklonale Antikörper

Monoklonale Antikörper können als IgG-Antikörper im Verlauf der Schwangerschaft – zunehmend ab der 20. Schwangerschaftswoche – die Planzentarschranke überwinden und so in den fetalen Kreislauf gelangen. Im ersten Trimenon ist von keinem relevanten Transfer von Antikörpern über die Plazentarschranke auszugehen (Galati et al. 2022).

Natalizumab

Natalizumab zeigte präklinisch keine Hinweise auf Mutagenität oder Teratogenität. In einer Studie wurde tierexperimentell eine erhöhte Abortrate festgestellt, und es fanden sich hämatologische Auffälligkeiten bei den Nachkommen. Insgesamt ergeben sich bislang aus den publizierten Daten keine eindeutigen Hinweise auf eine erhöhte Rate an Fehlbildungen und / oder eine erhöhte Abortrate unter Natalizumab, verglichen mit den Raten in der Allgemeinbevölkerung (Ebrahimi et al. 2014; Friend et al. 2016; Portaccio et al. 2018a; Doosti et al. 2025). In einer Studie (n = 376) lag die Fehlbildungsrate mit 5,05 % höher als mit 2,67 % in einer Vergleichsgruppe, es zeigte sich dabei kein spezifisches Malformationsmuster (Friend et al. 2016). In den Fallserien und Berichten von Patientinnen, die Natalizumab während der gesamten Schwangerschaft erhalten hatten, sind bei den Neugeborenen vereinzelt hämatologische Auffälligkeiten mit Thrombozytopenien und Anämien beschrieben, die in den ersten Lebenswochen reversibel waren (Haghikia et al. 2014; De Giglio et al. 2015; Triplett et al. 2020; Thiel et al. 2024).

Passend zu den Daten, dass es nach Beenden von Natalizumab zum Wiederauftreten von Krankheitsaktivität – z. T. auch überschießend – kommen kann, sind bei Beenden der Natalizumabtherapie zu Beginn der Schwangerschaft oder während der Schwangerschaft schwere Schübe in der Schwangerschaft bzw. postpartal beobachtet worden (Haghikia et al. 2014; Portaccio et al. 2018b; Razaz et al. 2020; Yeh et al. 2021; Hellwig et al. 2022). In mehreren Fallserien, Kohortenstudien und Schwangerschaftsregistern hatten Patientinnen, die Natalizumab in der Schwangerschaft fortgeführt haben bzw. zeitnah nach der Entbindung ihre Natalizumabtherapie wieder aufgenommen hatten, weniger Schübe in der Schwangerschaft und weniger postpartale Schübe bzw. weniger Schübe im Jahr nach Entbindung (Vukusic et al. 2015; Portacchio et al. 2018b; Demortiere et al. 2021; Yeh et al. 2021; Hellwig et al. 2022; Schubert et al. 2023; Thiel et al. 2024; Doosti et al. 2025).

Zudem besteht die Möglichkeit, vor der Schwangerschaft auf eine andere, z. B. B-Zell depletierende Therapie umzustellen, für die es inzwischen Erfahrungen im Kontext mit Schwangerschaft gibt (siehe dort).

Empfehlung D78 **(Konsens)**: Vor Beginn einer Therapie mit Natalizumab soll eine Schwangerschaft ausgeschlossen sein. Frauen unter Natalizumabtherapie sollen bei Kinderwunsch und/oder bei Eintritt einer Schwangerschaft über das mögliche Risiko von zum Teil schweren Schüben ca. vier bis sechs Monate nach Beenden der Therapie informiert werden.

Geprüft 2025

Empfehlung D79 **(Konsens)**: Bei Beenden einer Therapie mit Natalizumab aufgrund eines Kinderwunsches sollte eine alternative Therapie als Überbrückung erfolgen, um eine Rückkehr der Krankheitsaktivität zu verhindern.

Geprüft 2025

Empfehlung D80 **(Konsens)**:
Bei Eintritt einer Schwangerschaft unter Natalizumab sollte die Therapie während der Schwangerschaft fortgeführt werden, um eine Rückkehr der Krankheitsaktivität zu verhindern.
Während der Schwangerschaft sollte eine Verlängerung der Infusionsintervalle von Natalizumab auf sechs Wochen erfolgen und die Gabe maximal bis zur 34. Schwangerschaftswoche fortgeführt werden, um die Gesamtexposition für den Fötus zu reduzieren. Bei Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Natalizumab behandelt wurden, sollte nach Entbindung eine Kontrolle des Blutbildes, insbesondere der Thrombozyten, erfolgen.

Geprüft 2025

Empfehlung D81 **(Konsens)**: Insbesondere bei Frauen mit Schüben in der Schwangerschaft nach Beenden von Natalizumab sollte die Therapie mit Natalizumab oder eine äquivalente Immuntherapie nach Entbindung zeitnah wieder aufgenommen werden, um das Risiko postpartaler Schübe zu reduzieren.

Geprüft 2025

Alemtuzumab

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

Es liegen nur wenige Daten zur Behandlung mit Alemtuzumab in der Schwangerschaft vor. Bisherige limitierte Daten aus Schwangerschaftsregistern und aus den Studienprogrammen ergeben keine eindeutigen Hinweise auf Fehlbildungen oder erhöhte Abortraten unter Alemtuzumab (Tuohy et al. 2015; Rog et al. 2017; Celius et al. 2018; Oh et al. 2020; Bast et al. 2024).

Empfehlung D82 **(Konsens)**: Eine Schwangerschaft soll frühestens vier Monate nach einer Behandlung mit Alemtuzumab eintreten, idealerweise nach Beenden des gesamten Behandlungszyklus.

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

Geprüft 2025

Empfehlung D83 **(Konsens)**: Bei Frauen, die nach Behandlung mit Alemtuzumab schwanger werden, sollen alle notwendigen Sicherheitsuntersuchungen fortgeführt werden und es soll auf sekundäre Autoimmunerkrankungen (insbesondere autoimmune Schilddrüsenerkrankungen mit Auffälligkeiten der Schilddrüsenwerte) geachtet werden.

Geprüft 2025

Ocrelizumab, Rituximab, Ofatumumab und Ublituximab

Tierexperimentell gibt es für Ocrelizumab, Rituximab und Ofatumumab keine Hinweise auf Teratogenität oder Embryotoxizität; bei allen wurde jedoch bei Exposition in der Schwangerschaft eine B-Zell-Depletion in utero und bei den Nachkommen festgestellt (Bellot et al. 2022).

Es liegen inzwischen Daten von 3.244 Schwangerschaften (n= 2.444 prospektiv; 512/855 mit bekanntem SWS-Ausgang bei in utero Exposition) zur Behandlung mit Ocrelizumab (≤ 3 Monate vor der letzten Monatsblutung) aus der Sicherheitsdatenbank des Herstellers vor, wobei Daten zu Behandlungen mit Ocrelizumab in der Schwangerschaft nach dem zweiten Trimester weiterhin begrenzt sind. Insgesamt ergeben sich keine Hinweise auf Fehlbildungen oder erhöhte Raten für Aborte oder Frühgeburten (Dobson et al. 2024; Vukusic et al. 2025). Weitere bisherige Daten aus Schwangerschaftsregistern und Fallserien ergeben ebenfalls keine Hinweise auf Fehlbildungen oder erhöhte Abortraten für Ocrelizumab (Oreja-Guevara et al. 2019; Kümpfel et al. 2020; Chey und Kermode 2022; Gitman et al. 2022).

Auch bei Rituximab wurde bei Gabe innerhalb von 6 Monaten vor Eintritt der Schwangerschaft oder noch im ersten Trimenon bislang keine erhöhte Rate an Fehlbildungen beobachtet; auch ergaben sich in einem systematischen Review keine Hinweise für vermehrte Frühgeburten (Asgari et al. 2025). In einer Studie (n=74 Schwangerschaften) ergab sich ein gering erhöhtes Risiko für Spontanaborte

(Chakravarty et al. 2011; Das et al. 2018; Kümpfel et al. 2020; Smith et al. 2020). Bei zwei Neugeborenen, deren Mütter mit anti-CD20 Antikörpern in der Schwangerschaft behandelt worden waren (1 x Orelizumab, 1 x Rituximab), wurde das Auftreten von Schlaganfällen berichtet (Rolfes et al. 2020; Smith et al. 2020), deren Ursache nicht weiter eingeordnet werden konnte.

Die prospektive, multizentrische Open-Label-Studie MINORE hat gezeigt, dass eine Ocrelizumab-Exposition (≤ 6 Monate vor letzter Menstruation oder während der Schwangerschaft) der Mütter (n=35) nicht zu einer B-Zell-Depletion beim Säugling führt. Ocrelizumab war nur sehr gering im Nabelschnurblut und im Blut des Säuglings nachweisbar (Bove et al. 2025).

Die EMA empfiehlt daher inzwischen für Ocrelizumab eine sichere Empfängnisverhütung bis vier Monate nach letzter Gabe; für Rituximab werden weiterhin bis zwölf Monate nach letzter Gabe empfohlen. Die Gabe von Rituximab in der Schwangerschaft wird nicht empfohlen; Ocrelizumab soll nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung in der Schwangerschaft eingesetzt werden.

Zu Ofatumumab sind erst wenige Daten publiziert. Aus dem laufenden Register des Herstellers wurde zuletzt eine Auswertung von 275 Schwangerschaften vorgestellt, die der sich keine Hinweise auf eine vermehrte Rate an Fehlbildungen oder Infektionen zeigte (Bove et al. 2025).

Bei Ofatumumab ergibt sich in der Schwangerschaft das Problem der kürzeren (biologischen) Halbwertszeit. Die Gabe während der Schwangerschaft ist zwar prinzipiell ebenfalls nicht zu empfehlen; die Gabe von Ofatumumab bis zum Eintritt der Schwangerschaft und in ausgewählten Einzelfällen auch während der Schwangerschaft (vor allem bis zur 20. Schwangerschaftswoche) erscheint jedoch möglich. Voraussetzung ist eine sorgfältige Risiko-Nutzen Abwägung und Aufklärung. Grundsätzlich empfiehlt die EMA, Ofatumumab ebenfalls 6 Monate vor einer Schwangerschaft zu beenden.

In einer retrospektiven Untersuchung ergaben sich bei Pausieren einer Rituximabtherapie aufgrund einer Schwangerschaft (n = 27) keine Hinweise auf einen *rebound* bzw. Wiederanstieg der Krankheitsaktivität während der Therapiepause (Juto et al. 2020). Es werden langanhaltende Effekte auf die B-Zellen vermutet, die sich positiv auf das Wiederauftreten von Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft und postpartal auswirken. Aufgrund der Halbwertszeiten von Ocrelizumab und Rituximab (26 bzw. 29 Tage) ist davon auszugehen, dass diese Medikamente ca. 4 - 5 Monate nach letzter Gabe ausgeschieden sind. Die Halbwertszeit von Ofatumumab (16 Tage) ist deutlich kürzer (Elimination nach 2 – 3 Monaten).

Bei Exposition mit anti-CD20 gerichteten Therapien in utero kann eine Verminderung der B-Zellen beim Neugeborenen auftreten (Schwake et al. 2024). Ein Einzelfall einer „Late-onset“ Neutropenie (LON) mit Fieber zwei Monate nach Geburt bei einem

Neugeborenen, dessen Mutter (mit NMOSD) mit Rituximab im dritten Trimester der Schwangerschaft behandelt wurde, ist beschrieben (Gonzalez Caldito et al. 2024), ebenso eine Schwangere mit einer LON nach Ocrelizumabbehandlung in der Frühschwangerschaft (Fealko et al. 2025).

Empfehlung D84 **(starker Konsens)**: Vor jeder Gabe von Ocrelizumab / Rituximab / Ublituximab und vor Beginn einer Therapie mit Ofatumumab soll eine Schwangerschaft ausgeschlossen sein. Nach Expertenmeinung kann eine Schwangerschaft frühestens im nächsten Menstruationszyklus nach Behandlung mit Ocrelizumab / Rituximab / Ublituximab geplant werden.

Modifiziert 2025

Empfehlung D85 **(starker Konsens)**: Ofatumumab und Ocrelizumab können bei hoher Krankheitsaktivität vor Eintritt einer Schwangerschaft nach Risiko-Nutzen Abwägung bis zum Eintritt der Schwangerschaft oder auch in der Schwangerschaft* fortgeführt werden.

Modifiziert 2025

*Ocrelizumabgabe möglichst nur im ersten Trimenon; Einsatz der Therapien nach Absprache mit / Therapieentscheidung durch ein spezialisiertes Zentrum

Empfehlung D86 **(starker Konsens)**: Bei Anwendung einer anti-CD20 Therapie in der Schwangerschaft, insbesondere nach der 20. Schwangerschaftswoche, sollte eine Blutbilduntersuchung mit Bestimmung der B-Zellen und der Serumimmunglobulinwerte beim Neugeborenen erfolgen und eine B-Zell Depletion bei Impfungen des Neugeborenen berücksichtigt werden.

Modifiziert 2025

D.5.3.7 Mitoxantron

Mitoxantron soll in der Therapie der MS nicht mehr zur Anwendung kommen (s. Empfehlung D6); es ist zudem in der Schwangerschaft streng kontraindiziert. Mitoxantron ist genotoxisch und potenziell teratogen. Vor jeder Gabe von Mitoxantron muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, und es muss eine sichere Empfängnisverhütung (Patientinnen und Patienten) während der Therapie erfolgen.

Nach Behandlung mit Mitoxantron können Zyklusunregelmäßigkeiten und / oder eine vorübergehende oder persistierende Amenorrhoe auftreten, und es kann bei Männern

zu einer Verminderung der Spermienanzahl kommen (Cocco et al. 2008). In einer italienischen Kohorte zeigte sich bei 40 Behandelten (n = 24 Frauen) kein negativer Effekt auf eine Schwangerschaft nach einer Behandlung mit Mitoxantron (Frau et al. 2018). Gleichwohl sollen Männer und Frauen mit Kinderwunsch auf die Gefahr einer verringerten Fertilität nach Mitoxantrontherapie und die Möglichkeit einer Kryokonservierung von Eizellen bzw. Spermien hingewiesen worden sein.

Empfehlung D87 **(Konsens)**: Bei Therapie mit Mitoxantron sollen Männer bis sechs Monate nach der letzten Behandlung keine Kinder zeugen und Frauen frühestens vier Monate nach der letzten Gabe schwanger werden. Bei akzidenteller Anwendung in der Schwangerschaft sollen eine pränataldiagnostische Beratung und Untersuchung erfolgen.
Geprüft 2025

D.5.4 Besonderheiten *post partum* und Stillen

Die rechtzeitige Planung, wie die Behandlung der MS postpartum fortgesetzt werden soll, ist für den weiteren Krankheitsverlauf sehr relevant (Haben et al. 2024). Stillen mit und ohne Zufüttern wirkte sich in mehreren Untersuchungen positiv auf die postpartale Schubrate aus; dies war bei ausschließlichem Stillen am stärksten ausgeprägt (Langer-Gould et al. 2009, 2017 und 2020; Lorefice et al. 2022). Dabei hatten Frauen, die länger als 15 Monate stillten, ein geringeres Risiko, nach einem klinisch isolierten Syndrom (KIS) eine MS zu entwickeln (Hellwig et al. 2009a; Langer-Gould et al. 2009, 2017 und 2020; Lorefice et al. 2022). In einer Untersuchung aus Spanien konnte dies allerdings nicht bestätigt werden (Zuluaga et al. 2019).

Der Übertritt von Medikamenten in die Muttermilch hängt von verschiedenen Faktoren ab, u.a. von der Molekülgröße, der Lipophilität, Transportmechanismen und auch dem Zeitpunkt der Muttermilch ab. So ist der Transfer von Medikamenten zu Beginn der Stillperiode direkt postpartum (also in das Kolostrum) größer (Wang et al. 2017).

Außer den Beta-Interferonen und Glatirameracetat (Copaxone®) ist keine der spezifischen MS-Therapien für stillende Mütter zugelassen, und die meisten Medikamente lassen sich in der Muttermilch nachweisen. Der Übergang von Interferonen in die Muttermilch ist sehr gering; bei Glatirameroiden ist dies nicht untersucht. Die im Kind wirksam werdende pharmakologische Dosis von Beta-Interferonen und Glatirameroiden ist als sehr gering einzuschätzen. Erfahrungen mit dem Einsatz von Beta-Interferonen und Glatirameroiden während der Stillperiode ergaben bislang keine Hinweise auf negative Effekte auf das Kind, und es gab nach einer Studie mit 60 Frauen, die unter Glatirameracetat gestillt hatten, ohne das negative

Effekte auf das Neugeborenen beobachtet werden konnten, eine Zulassungserweiterung für Glatirameracetat während der Stillperiode (Ciplea et al. 2020b; Ciplea et al. 2023).

Fingolimod war in tierexperimentellen Studien in der Muttermilch nachweisbar. Auch monoklonale Antikörper können in niedriger Dosis in die Muttermilch übergehen. Die orale Bioverfügbarkeit beim Säugling ist allerdings gering, und in Einzelfällen und Fallserien konnten bislang keine negativen Effekte auf die Gesundheit und Entwicklung des Kindes bei stillenden Müttern unter Behandlung mit Natalizumab oder Rituximab oder Ocrelizumab festgestellt werden (Krysko et al. 2019; Ciplea et al. 2020a; LaHue et al. 2020; Proschmann et al. 2021; Anderson et al. 2023). In einer prospektiven Studie bei 13 Frauen, die Ocrelizumab postpartal erhielten (SOPRANINO), fand sich eine zu vernachlässigende geringe Menge von Ocrelizumab in der Muttermilch, die ohne Auswirkungen auf die normalen B-Zellwerte im Serum der gestillten Säuglinge (n=10) blieb, und die gestillten Säuglinge wiesen keine messbaren Ocrelizumab-Konzentrationen im Serum auf (Bove et al. 2025).

Daten zu Ublituximab liegen bisher nicht vor; zu Ofatumumab läuft aktuell eine Studie hinsichtlich der Konzentration in der Muttermilch bei Beginn einer Ofatumumabtherapie während des Stillens (Katharos-Studie).

In einer aktuellen britischen Übersichtsarbeit mit praktischen Empfehlungen zum Stillen wurde auf dem Boden der bisherigen Erkenntnisse empfohlen, das Stillen auch unter einer anti-CD20 Therapie zu unterstützen (Dobson et al. 2023).

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

Für eine kurz dauernde Hochdosisbehandlung mit Prednisolon / Methylprednisolon ergeben sich keine wesentlichen Risiken für den gestillten Säugling, da er über die Muttermilch nur einen Bruchteil der Dosis erhält, die weniger als 10 % der körpereigenen Kortisolproduktion entspricht.[25]

Empfehlung D88 **(starker Konsens)**: Die Indikation zur Wiederaufnahme einer Immuntherapie nach Entbindung sollte in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität vor

[25] https://www.embryotox.de

und während der Schwangerschaft gestellt werden. Ausschließliches Stillen sollte bei Frauen, die postpartal nicht mit einer Immuntherapie behandelt werden, unterstützt werden.
Geprüft 2025

Empfehlung D89 **(Konsens)**:

Der Einsatz von Beta-Interferonen und Glatirameracetat kann nach Risiko-Nutzen-Abwägung während der Stillperiode erfolgen.

Bei aktiver MS im Jahr vor Eintritt der Schwangerschaft oder während der Schwangerschaft kann die Gabe von monoklonalen Antikörpern (Natalizumab, Ocrelizumab, Rituximab, Ofatumumab, Ublituximab) während der Stillperiode erfolgen[26]; die Therapie sollte dann idealerweise nicht vor 1-2 Wochen postpartal begonnen werden (nach Milcheinschuss / Kolostrum).
Geprüft 2025

Empfehlung D90 **(starker Konsens)**: Schübe können mit hochdosierten Steroiden in der Stillzeit behandelt werden, nach GKS kann eine Stillpause von einigen Stunden (2-4 h) erfolgen, um die Konzentration in der Milch zu reduzieren. Das Stillen sollte deshalb nicht beendet werden.
Geprüft 2025

D.5.5 Reproduktionsmedizin und Multiple Sklerose

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

Neuere Untersuchungen aus Frankreich (n= 225 Frauen) und aus dem Iran konnten dies allerdings nicht bestätigen: es fand sich kein erhöhtes Risiko für Schübe nach in vitro Fertilisation (IVF) (Mainguy et al. 2022; Arabipoor et al. 2024; Trabaud et al. 2026). Frauen, die bis zur IVF mit einem Immuntherapeutikum behandelt wurden, wiesen dabei eine niedrigere Schubrate (vor und nach IVF) auf (Mainguy et al. 2022). Die Wahrscheinlichkeit für die Geburt eines Kindes nach reproduktionsmedizinischen

[26] Ggf. Off-label Use

Maßnahmen (Embryotransfer) war in einer dänischen Kohortenstudie bei Patientinnen mit MS nicht vermindert (Jølving et al. 2020).

Empfehlung D91 **(Konsens)**: Frauen mit MS sollten ihre Immuntherapie unter Berücksichtigung von Krankheitsaktivität, substanzspezifischen Kontraindikationen und Halbwertszeiten (siehe Medikamente oben) bis zur Durchführung reproduktionsmedizinischer Behandlungen fortführen.

Geprüft 2025

D.6 MS bei Älteren, Kindern und Jugendlichen

D.6.1 Multiple Sklerose im höheren Erwachsenenalter

Bei 5–10 % der Patientinnen und Patienten manifestiert sich die MS im späteren Erwachsenenalter (*late-onset*-MS, LOMS), und in der Regel wird für die LOMS eine Altersgrenze von > 50 Lj. gesetzt. Epidemiologische Studien deuten darauf hin, dass die Prävalenz der MS im höheren Erwachsenenalter ansteigt (Polliack et al. 2001; Martinelli et al. 2004; Bove et al. 2012; Vaughn et al. 2019). Hinzu kommt, dass MS-Betroffene durch die bessere Versorgung insgesamt älter werden und somit eine größer werdende Population darstellen (Vaughn et al. 2019). Die Abgrenzung zu anderen Erkrankungen – insbesondere zerebrovaskulären (z. B. Mikroangiopathien) – kann schwierig sein, denn das Risiko für das Auftreten von vaskulären Marklagerläsionen im MRT steigt mit dem Alter an (Habes et al. 2018).

Empfehlung D92 **(starker Konsens)**: Bei Diagnose einer MS im höheren Erwachsenenalter soll insbesondere bei Betroffenen mit vaskulären Risikofaktoren oder ungewöhnlicher Präsentation an Differenzialdiagnosen gedacht und bei der Beurteilung von Läsionen im MRT sollen mögliche vaskuläre Veränderungen berücksichtigt werden.

Geprüft 2025

MS-Betroffene mit spätem Beginn einer MS sind häufiger als sonst männlich (Verhältnis Frauen : Männer bei LOMS 2 : 1 statt 3 : 1 in der Gesamtpopulation MS), haben öfter eine primär progrediente MS, zeigen häufiger motorische Symptome und erreichen schneller einen EDSS von 6,0 Punkten (Tremlett und Devonshire 2006; Kis et al. 2008; Shirani et al. 2015; Alroughani et al. 2016; Guillemin et al. 2017; Mirmosayyeb et al. 2020; Andersen et al. 2021). Patientinnen und Patienten mit LOMS zeigen eine stärker ausgeprägte Hirnatrophie und Beeinträchtigung kognitiver Funktionen (Jakimovski et al. 2020; Butler Pagnotti et al. 2021). Hinsichtlich des „Alterns“ fand sich in einer Studie bei Frauen mit MS eine raschere Abnahme (15-30 Jahre) der physischen Leistungsfähigkeit

im Vergleich zu Personen ohne MS, dies war bei Frauen mit progredienter MS ausgeprägter als bei schubförmiger MS (Cortese et al. 2022).

Nachdem in vielen Zulassungsstudien Patientinnen und Patienten mit einem Alter von mehr als 55 Jahren nicht oder aber nur zu einem geringen Anteil eingeschlossen wurden, liegen nur wenige Daten zur Behandlung und zu den Effekten der verschiedenen krankheitsmodifizierenden Therapien bei MS-Betroffenen mit Alter > 55 Jahre bzw. keine Daten zu Patientinnen und Patienten > 65 Jahre vor. Die Subgruppenanalysen aus den Zulassungsstudien zeigen in der Altersgruppe > 40 Jahre keine Effekte auf die Behinderungsprogression und geringere Effekte in dieser Altersgruppe auf die Schubratenreduktion (Buscarinu et al. 2022). In zwei Metaanalysen konnte gezeigt werden, dass Immuntherapien bei jüngeren MS-Betroffenen (< 40 Jahre) stärker wirksam sind als bei Betroffenen > 40 Jahre und dass der „durchschnittliche" MS-Betroffene ab einem Alter von > 53 Jahren kaum noch von einer Immuntherapie profitiert (Signori et al. 2015; Weidemann et al. 2017). Allerdings ist zu bedenken, dass in den berücksichtigten Studien die Anzahl der Behandelten über 50 Jahre gering war. In einer italienischen Beobachtungsstudie ergaben sich Hinweise, dass auch Patientinnen und Patienten mit einer LOMS (n = 374) von einer Immuntherapie profitieren können und eine Behandlung das Risiko für eine Zunahme der Behinderung reduzieren kann (Amato et al. 2020).

Hinsichtlich des Beendens einer Immuntherapie bei älteren Patientinnen und Patienten gibt es Hinweise, dass es nach dem Absetzen nur selten zum erneuten Auftreten von Schüben kommt (Hua et al. 2018; Monschein et al. 2021; McFaul et al. 2021).

Empfehlung D93 **(Konsens)**: Allein der Umstand eines höheren Alters bei Erstmanifestation (> 55 Jahre) soll nicht dazu führen, dass bei einer aktiven MS keine Immuntherapie eingeleitet wird.
Geprüft 2025

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

Empfehlung D94 **(starker Konsens)**: Auf zusätzliche kardiovaskuläre Risikofaktoren, die ggf. behandelt werden müssen, sollte bei LOMS-Betroffenen besonders geachtet werden.
Geprüft 2024

Aufgrund der Veränderungen des Immunsystems im Alter (*Immunoseneszenz*) sowie veränderter Pharmakokinetik und -dynamik von Medikamenten im Alter können Unverträglichkeiten, Risiken und Nebenwirkungen auftreten, die entsprechend engmaschigerer Kontrolluntersuchungen bzw. Überwachung bedürfen (Grebenciucova et al. 2017; Vollmer et al. 2022). Eine Meta-Regressionsanalyse mit Evaluierung von Daten aus 45 randomisierten und kontrollierten Studien ergab ein erhöhtes Risiko für Neoplasien bei Anwendung von depletierenden Medikamenten (Alemtuzumab, Cladribin, Ocrelizumab) ab einem Alter von > 45 Jahren (Prosperini et al. 2021).

Empfehlung D95 **(starker Konsens)**: Bei Beginn einer Immuntherapie im höheren Erwachsenenalter (> 55 Jahre) soll aufgrund der Veränderungen im Immunsystem sowie einer veränderten Pharmakokinetik und -dynamik von Medikamenten besonders auf Unverträglichkeiten, Risiken und Nebenwirkungen geachtet werden und eine engmaschigere Überwachung erfolgen.
Geprüft 2025

D.6.2 Multiple Sklerose im Kindes-/Jugendalter

Definition und Epidemiologie

Multiple Sklerose (MS) manifestiert sich in ca. 3 bis 5% aller Fälle bereits vor dem 18. Lebensjahr (pädiatrische MS). Man nimmt an, dass jährlich 70–100 Kinder und Jugendliche in Deutschland neu an MS erkranken. Das Auftreten vor dem 10. Lebensjahr ist mit einer Inzidenz von 0,09/100.000 sehr selten; sie steigt in der Adoleszenz auf 2,64/100.000 (Reinhardt et al. 2014). Grundsätzlich handelt es sich bei pädiatrischer MS und der MS des Erwachsenenalters (adulte MS) um die gleiche Erkrankung, die jedoch in Bezug auf klinische Symptomatik, Verlauf und Therapie altersabhängige Besonderheiten aufweist.

Kinder und Jugendliche mit MS haben fast ausschließlich einen schubförmig remittierenden Verlauf. Die mittlere Schubrate beträgt bei der pädiatrischen MS 1,9 im ersten Jahr nach Manifestation, 0,7 im zweiten Jahr und 0,4 im dritten Jahr (Stark et al. 2008).

Bei Kindern ist der erste Schub häufig multifokal. Dabei stehen motorische und sensible Störungen, Ataxie, Sphinkterstörungen, aber auch kognitive Probleme im Vordergrund.

Bei Jugendlichen dagegen treten meist monosymptomatische Schübe auf, insbesondere Optikusneuritiden, sensible Ausfälle/Parästhesien, aber auch Lähmungen (Huppke et al. 2014). Insgesamt haben pädiatrische MS-Betroffene im Vergleich mit adulten MS-Betroffenen eine höhere entzündliche Aktivität mit mehr histologischer Entzündungsaktivität und im MRT nachweisbaren Läsionen und einer höheren Schubrate (Gorman et al. 2009; Pfeifenbring et al. 2015). Auf der anderen Seite findet

sich eine bessere Remission der Schubsymptome und der Behinderungsgrad nimmt langsamer zu (Mowry et al. 2009).

Aufgrund des frühen Erkrankungsalters erreichten pädiatrische MS-Betroffene im Vergleich zu erwachsenen MS-Betroffenen vor der Verfügbarkeit von Immuntherapien trotz des günstigeren Erkrankungsverlaufs einen vergleichbaren Behinderungsgrad in einem um 10 Jahre jüngeren Lebensalter (Renoux et al. 2009). Vergleichbare Daten zum Langzeitverlauf immuntherapierter Betroffener liegen nicht vor.

Häufigste Differenzialdiagnosen

MOG-Antikörper assoziierte Erkrankungen (MOGAD) sind im Kindes- und Jugendalter die wichtigste Differenzialdiagnose der pädiatrischen MS, da sie klinisch sehr ähnlich sein können und insbesondere bei Kindern häufiger sind als die Multiple Sklerose.

Die NMOSD mit Nachweis von Aquaporin-4-Antikörpern ist im Kindes- und Jugendalter in Deutschland sehr selten. Typisch sind dabei häufig getrennt voneinander auftretende langstreckige Myelitiden und Optikusneuritiden; es werden aber auch Enzephalopathien mit Bewusstseinsstörungen, rezidivierendem Erbrechen oder Schluckauf beschrieben.

Diagnose

Die Diagnose MS wird auch im Kindes- und Jugendalter anhand der zuletzt 2024 revidierten McDonald-Kriterien gestellt (Montalban et al. 2025).

Eine Besonderheit der pädiatrischen MS ist, dass ein erster Schub nicht als solcher gewertet werden kann, wenn eine komplexe multifokale Symptomatik mit Enzephalopathie besteht, da ein solcher Schub nicht sicher von einer ADEM unterschieden werden kann. Die Testung auf Anti-MOG-IgG (in einem Cell-based Assay) wird dringend empfohlen bei Kindern < 12 Jahren mit einem ersten demyelinisierenden ZNS-Ereignis und Personen ≥ 12 Jahren mit einem ersten demyelinisierenden Ereignis, wenn die Präsentation nicht spezifisch für MS ist oder MOGAD-verdächtig erscheint - nicht jedoch routinemäßig bei allen MS-Abklärungen.

Therapie des akuten Schubes

Die Schubtherapie bei Vorliegen eines alltagsrelevanten Defizits erfolgt körpergewichtsadaptiert. Es werden intravenös einmal täglich 20 mg/kg KG Methylprednisolon (Maximaldosis 1 g/Tag) für 3–5 Tage unter zusätzlicher Gabe eines Protonenpumpenhemmers (z.B. Omeprazol) gegeben.

Empfehlung D96 **(Konsens)**: Die Schubtherapie soll rasch nach Beginn der klinischen Symptomatik initiiert werden.

Neu 2025

Empfehlung D97 **(Konsens)**: 7–14 Tage nach Beendigung der Glukokortikosteroide soll eine Re-Evaluation erfolgen. Bei nur geringer Besserung oder Zunahme der klinischen Symptomatik soll eine erneute Glukokortikosteroid-Pulstherapie oder eine Plasmapherese/Immunadsorption durchgeführt werden.

Neu 2025

Empfehlung D98 **(Konsens)**: Bei anhaltendem behinderndem neurologischem Defizit in der standardisierten neurologischen Untersuchung bzw. die Lebensqualität beeinträchtigenden Symptomen nach Abschluss der Glukokortikosteroid-Pulstherapie oder bei unter Glukokortikosteroid-Therapie progressiven, besonders schweren Schüben sollte eine Plasmapherese/Immunadsorption durchgeführt werden.

Neu 2025

Immuntherapie

Zur Immuntherapie von Kindern und Jugendlichen liegen nur für Dimethylfumarat, Teriflunomid, Fingolimod und Ocrelizumab randomisierte und kontrollierte Studien vor, und nur ein Teil der für Erwachsene verfügbaren Immuntherapien ist für diese Altersgruppen zugelassen.

Infolgedessen werden die Immuntherapeutika bei Kindern und Jugendlichen gewöhnlich im Analogschluss wie bei Erwachsenen mit Multipler Sklerose und häufig off-label eingesetzt. Überträgt man die in Statement D12 dieser Leitlinie für therapienaive Erwachsene mit Multipler Sklerose genannten Kriterien für eine wahrscheinlich hochaktive MS auf Kinder und Jugendliche, ergibt sich insbesondere durch die höhere MRT-Aktivität der MS in den jüngeren Altersgruppen ein höherer Anteil von *wahrscheinlich hochaktiven* Verlaufsformen, die dann ebenfalls in Analogie zu den Erwachsenen mit Medikamenten der Wirksamkeitskategorien 2 und 3 als Erstlinientherapie behandelt werden (s.a. S1-Leitlinie Pädiatrische Multiple Sklerose) (Huppke und Gärtner 2023).

Immuntherapeutika

Zulassungsstatus und therapeutische Besonderheiten bei Kindern und Jugendlichen:

Wirksamkeitskategorie 1:

- Beta-Interferone:
  1. IFN-ß1b s.c.: zugelassen ab 12 Jahren
  2. IFN-ß1a i.m.: zugelassen ab 18 Jahren

3. IFN-ß1a s.c.: zugelassen ab 2 Jahren
4. Peginterferon-beta 1a s.c./i.m.: zugelassen ab 18 Jahren

- Fumarate:
  - Dimethylfumarat: zugelassen ab 13 Jahren
  - Diroximelfumarat: keine Zulassung unter 18 Jahren
  - Tegomilfumarat: zugelassen ab 13 Jahren
- Glatirameroide:
  - Glatirameracetat 20 mg täglich: zugelassen ab 12 Jahren
  - Glatirameracetat 40 mg 3x / Woche: keine Zulassung unter 18 Jahren
- Teriflunomid: zugelassen ab 10 Jahren.
  Dosierung: Körpergewicht über 40 kg eine 14 mg Tablette täglich; Körpergewicht bis zu 40 kg eine 7 mg Tablette täglich

Wirksamkeitskategorie 2:

- S1P-Modulatoren:
  - Fingolimod: zugelassen ab 10 Jahren
    Dosierung: Körpergewicht über 40 kg: eine 0,5 mg Kapsel täglich; Körpergewicht bis zu 40 kg eine 0,25 mg Kapsel täglich
  - Ozanimod: keine Zulassung unter 18 Jahren
  - Ponesimod: keine Zulassung unter 18 Jahren
- Cladribin: keine Zulassung unter 18 Jahren

Wirksamkeitskategorie 3:

- Natalizumab: Zahlreiche publizierte retrospektive Studien deuten bei pädiatrischen MS-Betroffenen auf eine ähnlich gute Wirkung hin wie bei der adulten MS (Huppke et al. 2008; Margoni et al. 2020; Carotenuto et al. 2024; Puthenparampil et al. 2024). Das Medikament wird regelmäßig bei pädiatrischer MS eingesetzt, es gibt aber keine Zulassung unter 18 Jahren.
  Dosierung: Für die Dosierung bei Kindern gibt es keine Studien. In Anlehnung an die Zulassungsstudie wird in verschiedenen Kliniken eine Dosierung von 3-5mg/kg Körpergewicht (max. 300mg) als Infusion alle 4-6 Wochen gewählt (Miller et al. 2003).
- Ocrelizumab: Verschiedene publizierte retrospektive Studien zeigen ähnlich gute Wirksamkeit wie bei adulter MS (Panahi et al. 2025). In einer randomisierten Studie Ocrelizumab versus Fingolimod (OPERETTA 2) zeigte sich keine Unterlegenheit von Ocrelizumab gegenüber Fingolimod hinsichtlich der jährlichen Schubraten bei gleichzeitiger Überlegenheit bei einigen sekundären MRT-Endpunkten.
  Das Medikament wird regelmäßig bei Jugendlichen mit MS eingesetzt. Mit einer Zulassung für Betroffene < 18 Jahre wird 2026 gerechnet.

In der OPERETTA I/II Studie wurden folgende Dosierungen verwendet (Mar et al. 2025): Körpergewicht mind. 35 kg: 600 mg alle 24 Wochen (Initialdosis: 2x 300 mg); Körpergewicht weniger als 35 kg: 300 mg alle 24 Wochen (Initialdosis: 2x 150 mg)

- Ofatumumab: wenig Erfahrung bei pädiatrischer MS und keine Zulassung unter 18 Jahren. Eine pädiatrische klinische Studie (NEOS) wird derzeit durchgeführt.
- Ublituximab: keine Zulassung unter 18 Jahren
- Rituximab: wird bei der pädiatrischen MS gelegentlich alternativ zu Ocrelizumab in gewichtsadaptierter Dosis eingesetzt. Keine Zulassung.

Empfehlung D99 **(Konsens)**: Betroffene mit pädiatrischer MS sollten in ein spezialisiertes Zentrum überwiesen werden.

Neu 2025

Empfehlung D100 **(Konsens)**: Die Immuntherapie sollte zeitnah nach Diagnosestellung begonnen werden.

Neu 2025

Unter „zeitnah“ ist zu verstehen, dass eine Therapie nach ausreichender Bedenkzeit und partizipativer Entscheidung begonnen wird.

Empfehlung D101 **(Konsens)**: Die Kriterien für die Einstufung des wahrscheinlichen Verlaufs, die Verlaufskontrollen und die Kriterien für Therapieanpassung bei Krankheitsaktivität folgen den Empfehlungen bei Erwachsenen[27].

Neu 2025

Empfehlung D102 **(Konsens)**: In Abhängigkeit von der gewählten Immuntherapie soll auf den Impfstatus vor Einleiten der Immuntherapie geachtet werden.

Neu 2025

[27] s. Kapitel D2.3.2

Empfehlung D103 **(Konsens)**: Bei *wahrscheinlich hochaktiver* Verlaufsform soll eine Therapie mit Fingolimod, Natalizumab[28] oder Ocrelizumab[29] angeboten werden. Bei *wahrscheinlich nicht hochaktivem* Verlauf sollte eine Therapie mit Dimethylfumarat oder Teriflunomid angeboten werden.

Neu 2025

Empfehlung D104 **(Konsens)**: Wegen der alltagsrelevanten Nebenwirkungen sollten Betainterferone und Glatirameracetat nicht mehr als first-line Medikamente bei der pädiatrischen MS eingesetzt werden.

Neu 2025

Empfehlung D105 **(Konsens)**: Bei der off-label Therapie von Kindern und Jugendlichen mit Natalizumab sollte mit einem Dosierungsschema von 3-5mg / kg Körpergewicht (max. 300 mg) als Infusion alle 4 Wochen begonnen werden.

Neu 2025

Empfehlung D106 **(Konsens)**: Bei Betroffenen, bei denen infolge fehlender Impfungen eine Therapie mit Ocrelizumab nicht zeitnah begonnen werden kann, kann zur Überbrückung der Zeit bis zur vollständigen Impfung die Therapie mit Natalizumab erwogen werden.

Neu 2025

Psychosoziale Betreuung

Betroffene mit pädiatrischer MS können kognitive Beeinträchtigungen und unterschiedliche psychische Belastungen bzw. Störungen (Probleme mit der Krankheitsverarbeitung, Ängste, Depression) entwickeln.

Empfehlung D107 **(Konsens)**: Kinder und Jugendliche mit MS sollten von einem multidisziplinären Team aus Ärztinnen/Ärzten, Psychologinnen/Psychologen,

28 off-label Use
29 Zulassung ausstehend (Stand: Februar 2026)

Physio- und Ergotherapeutinnen/-therapeuten und Sozialpädagoginnen/Sozialpädagogen betreut und begleitet werden.

Neu 2025

E. Therapie der Symptome

E.1 Einleitung

Die symptombezogene Behandlung ist ein wichtiger Bestandteil der Betreuung von MS-Betroffenen. Hier stehen nicht nur medikamentöse, sondern vor allem auch nicht-medikamentöse Maßnahmen wie z B. Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie, Orthoptik und Optometrie, Psychotherapie, neuropsychologische Therapie und psychosoziale Betreuung einschließlich der Selbsthilfe zur Verfügung, darüber hinaus auch Neuromodulation und Hilfsmittelversorgung, die ambulante und stationäre multimodale Rehabilitation und die Palliativversorgung. Seit kurzem sind außerdem erste Digitale Gesundheitsanwendungen („DiGAs“) verfügbar (s. Kapitel E.5 *Fatigue*, E.15 *Depression*).

Statement E1 **(starker Konsens):** Die symptombezogene Therapie stellt eine wichtige und unverzichtbare Therapiesäule bei der Betreuung von MS-Betroffenen dar und umfasst medikamentöse und nicht-medikamentöse Verfahren.

Geprüft 2025

Da die Patientinnen und Patienten aus unterschiedlichen Gründen nicht immer spontan über beeinträchtigende Symptome berichten, ist es unbedingt erforderlich, diese gezielt zu erfragen, vorzugsweise mithilfe einer standardisierten Checkliste (siehe Abbildung E1) und dem Einsatz von patienten-orientierten Outcomes (PROMs). Dies ist bedeutsam für die Patientenversorgung, da die Reports des Deutschen MS-Registers seit Jahren nahezu unverändert belegen, dass relevante Symptome häufig übersehen werden und daher unbehandelt bleiben, insbesondere viele der sog. unsichtbaren Symptome wie z. B. neurogene Blasen- und Darmfunktionsstörungen, sexuelle Funktionsstörungen, Depression, Fatigue und / oder kognitive Störungen (Multiple Sklerose Register der DMSG). Die Gründe dafür sind mannigfaltig. Neben fehlendem Wissen auf Seiten der Betroffenen oder den Ärztinnen und Ärzten sind dies aber auch fehlende zeitliche Ressourcen, Handlungspläne zu entwickeln, fehlende Ressourcen an Therapeuten und Therapeutinnen und / oder unzureichende Vergütungen für therapeutische Verfahren,

aber auch das Fehlen von evidenzbasiert wirksamen Therapien. Die sehr individuellen Lebenssituationen der Betroffenen gehen mit dem gleichzeitigen Auftreten verschiedener Symptome einher, auf diese in den nachfolgenden Kapiteln eingegangen wird. Es ist bei der Behandlung der einzelnen Symptome zu beachten, dass auch ein adäquates und individuelles Symptommanagement durchgeführt wird, welches zur Verbesserung der Lebensqualität beitragen kann.

Die Diagnostik der jeweiligen Symptome kann auf Funktions- und / oder Aktivitäts- und Teilhabeebene erfolgen und ist in den nachfolgenden Kapiteln beschrieben. Daneben können symptomunabhängige Assessment-Instrumente eingesetzt werden, sowohl Untersucher-basierte als auch Patienten-orientierte (PROMs) (Flachenecker 2010; Flachenecker et al. 2021). Dabei ist die Vereinbarung realistischer und konkreter Behandlungsziele sinnvoll, deren Erreichen messbar und überprüfbar sein sollte (SMART-Regel: spezifisch, messbar, attraktiv, realistisch und terminiert). Diese Ziele bestehen darin, die Fähigkeiten der Betroffenen, die durch einzelne oder mehrere Symptome eingeschränkt sind, wiederherzustellen, zu verbessern, eine Verschlechterung zu verlangsamen und potenziellen Komplikationen vorzubeugen. Daneben können durch Anpassungen der Umwelt und / oder der Aktivitäten weitere Möglichkeiten zur Verbesserung der sozialen und beruflichen Teilhabe geschaffen werden. Letztendlich dienen alle Maßnahmen dazu, die Beeinträchtigungen bei den Aktivitäten des täglichen Lebens (Haushalt, Familie, Freizeit) idealerweise zu beseitigen, zumindest aber zu verringern und damit die soziale und berufliche Teilhabe möglichst lange zu erhalten und die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern, entsprechend *der Internationalen Klassifikation von Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit* (ICF) (Holper et al. 2010; Coenen et al. 2011), sowie eingedenk des durch die UN-Behindertenrechtskonvention eingeführten menschenrechtlichen Modells von Behinderung (Degener 2015). Daneben sollen sekundäre Komplikationen vermieden werden. Vor diesem Hintergrund orientiert sich die Darstellung der symptombezogenen Therapie an der Evidenz zur Verbesserung von Funktion, Aktivität und Teilhabe.

Empfehlung E2 **(starker Konsens):** MS-Symptome sollen regelmäßig erfragt werden, vorzugsweise mithilfe einer standardisierten Checkliste. Bei eingeschränkter Funktionsfähigkeit soll eine entsprechende Behandlung unter Beachtung des Nebenwirkungsprofils angeboten werden.

Geprüft 2025

Empfehlung E3 **(Konsens):** Die Therapieziele sollen im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung vor Behandlungsbeginn gemeinsam vereinbart,

patientenorientiert formuliert und im Verlauf der Behandlung regelmäßig überprüft werden, ggf. nach der SMART-Regel. Die Ziele sollen einem bio-psycho-sozialen Ansatz entsprechend der *Internationalen Klassifikation für Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF)* folgen.

Geprüft 2025

Aus verschiedenen Gründen ist die Qualität der verfügbaren Studien allerdings oftmals noch deutlich geringer als bei den Immuntherapien, bedingt durch mangelnde finanzielle und personelle Ressourcen bei Patientenrekrutierung, Datenerhebung, Monitoring und statistischer Auswertung, der Vielfalt der Behandlungsmöglichkeiten, wenig standardisierter Interventionen und heterogener Outcome-Parameter und der schwierigen Verblindung insbesondere für nicht-medikamentöse Maßnahmen wie z. B. bei der Hippotherapie.

Trotz dieser Hürden gibt es eine stetig wachsende Zahl von randomisierten kontrollierten Studien, systematischen Reviews und Metaanalysen. In Verbindung mit den Meinungen von Expertinnen und Experten liegt damit inzwischen eine umfangreiche Datenbasis vor. In den hier folgenden Abschnitten werden, darauf basierend, Handlungsempfehlungen für häufige und funktionell besonders einschränkende Symptome gegeben. Die symptombezogene Therapie erfolgt überwiegend ambulant (Fachärztinnen und Fachärzte, Therapeuten und Therapeutinnen einschl. Reha-Sport und Funktionstraining). In komplexen Situationen kann aber auch eine stationäre Akutbehandlung oder eine (ggf. wiederholte) stationäre Rehabilitationsmaßnahme erforderlich werden.

Selbsthilfeorganisationen, vor allem die DMSG (Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft[30]) bieten umfangreiche Informationen auf ihren Webseiten, aber auch in Einzelberatungen zu sozialrechtlichen und anderen Fragen zur MS. Angeleitete Erstbetroffenengruppen und Peer-Counselling werden regelmäßig angeboten.

Empfehlung E4 **(starker Konsens):** MS-Betroffene sollen frühzeitig auf die Unterstützung durch die Selbsthilfe hingewiesen werden.

Geprüft 2025

[30] www.dmsg.de

E.2 Spastik

Definition und Bedeutung

Spastik ist die Folge von Läsionen absteigender motorischer Bahnen und führt zu muskulärer Tonussteigerung, verlangsamten Bewegungen, gesteigerten Muskeleigenreflexen und pathologisch enthemmten Synergismen sowie Paresen, oft auch zu Schmerzen (z.B. schmerzhaft einschießende Beugespasmen), Kontrakturen sowie erschwerter Intimpflege (Adduktorenspastik) (Flachenecker et al. 2014). Spastik ist ein wichtiger Grund für die eingeschränkte Mobilität vieler Menschen mit MS. Am häufigsten sind Muskeln der unteren Extremitäten betroffen. Spastik verschlechtert oft auch weitere MS-Symptome wie Blasen- und Darmfunktionsstörungen, sexuelle Funktionen, Schlaf und Fatigue. Bis zu 80 % der MS-Betroffenen entwickeln im Verlauf der Erkrankung eine Spastik (Hugos et al. 2020), in etwa zwei Dritteln als permanente Spastik, bei 25 % als paroxysmale bzw. einschießende und bei 6 % als kombinierte Spastik (Flachenecker et al. 2014).

Notwendige Diagnostik

Die Spastik wird bei der neurologischen Untersuchung erfasst und grob in die Schweregrade „leicht“, „mittel“ und „schwer“ eingeteilt. Da die spastische Tonuserhöhung häufigen Schwankungen unterliegt, werden zunehmend leicht einsetzbare Patienten-orientierte Outcomes wie die Numerische Ratingskala (NRS), eine elfstufige Selbstbeurteilungsskala (Farar et al. 2008) und / oder die MSSS-88 *(Multiple Sclerosis Spasticity Scale*) in ihrer validierten deutschen Version eingesetzt (Henze et al. 2014).

Empfehlung E5 **(starker Konsens)**: Die Spastik soll bei der neurologischen Untersuchung erfasst werden. Eine Quantifizierung des Symptoms sollte regelmäßig mithilfe einer numerischen Beurteilungsskala (NRS) durch die Patientin bzw. den Patienten erfolgen.

Geprüft 2025

Therapie

Zu Beginn der Behandlung muss individuell geklärt werden, ob und inwieweit die Spastik eine Stützfunktion hat, bei deren therapiebedingtem Wegfall z.B. die Mobilität der Erkrankten zu stark leiden würde. Zu den ersten Maßnahmen gehören auch die Verringerung bzw. Prophylaxe spastikauslösender Faktoren, z.B. Infekte, Schmerzen oder Dekubitalulzera.

Die Physiotherapie (1) ist das zentrale Behandlungselement. Kann mit ihr keine ausreichende Wirkung erzielt werden, stehen – unter Fortführung der Physiotherapie - orale Medikamente (2) zur Verfügung. In speziellen Situationen können Medikamente auch parenteral (3) gegeben werden. Zuletzt wurde zunehmend auch über die repetitive transkranielle Magnetstimulation (4) zur Therapie der Spastik berichtet. Chirurgische Verfahren (5) werden nur bei Versagen aller anderen Therapien erwogen.

Physiotherapie (1): Weiterhin existieren nur wenige qualitativ gute Studien zu physiotherapeutischen Verfahren bei Spastik. Andererseits belegen jahrzehntelange klinische Erfahrungen überwiegend positive Effekte verschiedener physiotherapeutischer Verfahren (Expertinnen- / Expertenmeinung); wahrscheinlich sind – wie bei der Spastiktherapie nach Schlaganfall - vor allem aktive Verfahren wirksam (z.B. Kraft- und Ausdauertraining) (Amatya et al. 2013, Brusola et al. 2023).

Empfehlung E6 **(starker Konsens)**: Neben der Vermeidung spastikauslösender Ursachen soll regelmäßige Physiotherapie (je nach individueller Situation 2–3 x pro Woche, ggf. als Doppelbehandlung über 60 Minuten) durchgeführt werden, unterstützt von eigenständigem täglichem Üben.

Geprüft 2025

Zur oralen medikamentösen Therapie (2) werden zunächst Baclofen und / oder Tizanidin eingesetzt, auch wenn die Datenlage hierzu schlecht ist (Otero-Romero et al. 2016). Beide Präparate lockern den spastischen Muskeltonus in vergleichbarem Ausmaß, ohne jedoch zu einem funktionellen Zugewinn zu führen (Paisley et al. 2002). Benzodiazepine, Dantrolen und Tolperison haben nur noch historische Bedeutung (Henze et al. 2017). Beim Vorliegen einer paroxysmalen Spastik sowie Spastik-bedingten Schmerzen ist ein Behandlungsversuch mit Gabapentin in Dosierungen von 1.200 bis 2.700 mg/d gerechtfertigt (u.a. Cutter et al. 2000).

Zunehmend werden Cannabinoide eingesetzt, wobei in Deutschland lediglich das oromukosal zu applizierende Kombinationspräparat Nabiximols (Sativex®; Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol 1:1) zugelassen ist (zur Add-on-Therapie der mittelschweren bis schweren Spastik). Ein BTM-Rezept ist seit 01.04.2024 nicht mehr erforderlich. Die Spastik-senkende Wirkung von Nabiximols wurde in mehreren Reviews und Metaanalysen bestätigt (u.a. Carod-Artal et al. 2022; Kleiner et al. 2023). In einem weiteren Review (sieben klinische Studien, davon drei RCTs) wurde außerdem festgestellt, dass Nabiximols keine relevanten Auswirkungen auf die kognitiven Funktionen der Patienten habe (Dykukha et al. 2022). Synthetisches THC wie Dronabinol oder Nabilon sind ebenso wie Cannabisblüten nicht zugelassen bzw. bedürfen individueller Genehmigungen durch die Krankenkasse.

Parenterale Behandlung (3): Bei fokaler Spastik (z. B. ausgeprägter Adduktorenspastik, Paraspastik) ist Botulinumtoxin A in Kombination mit Physiotherapie (u.a. Moccia et al. 2020) oder allein wirksam (Vazquez-Doce et al. 2024: open-label, prospektiv, n=84).

Bei schwerer Spastik und unzureichender Wirkung bzw. ausgeprägter Unverträglichkeit oraler Therapien kann Baclofen mittels implantierbarer Pumpe intrathekal appliziert werden. In einem jüngst publizierten Review aus 17 Studien (2000-2023; Cocci et al. 2024) wurden eine signifikant reduzierte Intensität der Spastik (prä- vs. post-Implantation) sowie eine verbesserte Lebensqualität festgestellt.

Empfehlung E7 **(starker Konsens)**: Bei funktionell beeinträchtigender Spastik soll unterstützend eine medikamentöse Therapie mit oralen bzw. oromukosalen („add-on“) Antispastika unter vorsichtiger Eindosierung (cave: Stützfunktion der Spastik, Fatigue) angeboten werden, vorzugsweise in Absprache mit der / dem behandelnden Physiotherapeuten / Physiotherapeutin. Dabei soll mit Baclofen bzw. Tizanidin begonnen und ggf. kombiniert werden. Bei unzureichender Wirksamkeit und funktionell weiterhin beeinträchtigender Spastik soll die Medikation um Sativex® ergänzt werden.

Geprüft 2025

Empfehlung E8 **(Konsens)**: Bei paroxysmaler Spastik kann Gabapentin erwogen werden.[1]

Geprüft 2025

Empfehlung E9 **(Konsens)**: Bei Unverträglichkeit oder mangelnder Wirksamkeit oraler bzw. oromukosaler Antispastika können andere Cannabinoide erwogen werden.

Geprüft 2025

Empfehlung E10 **(Konsens)**: Bei unzureichendem Ansprechen auf Physiotherapie oder nicht tolerablen Nebenwirkungen der oralen bzw. oromukosalen Medikation sollten invasive Verfahren wie Botulinumtoxin A (fokale Spastik) oder intrathekales Baclofen in Betracht gezogen werden.

Geprüft 2025

Die intrathekale Gabe von Triamcinolon kann in Einzelfällen hilfreich sein (Henze et al. 2017).

Wiederholte intravenöse Steroidpulstherapien wurden und werden zur Linderung von Spastik und Schmerzen, aber auch mit dem Ziel, passager Mobilitätsverbesserungen zu erreichen, angewendet. Belastbare kontrollierte Studien liegen hierzu nicht vor. Bei schlechter Evidenzlage zur Wirksamkeit und zu möglichen substanziellen Nebenwirkungen sollte die Indikation für diese Therapie daher sehr kritisch gestellt werden.

Stimulationsverfahren (4): Jüngst wird zunehmend über den Einsatz der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) zur Verringerung einer MS-bedingten Spastik berichtet. Hierzu liegen zahlreiche Studien sowie bereits ein Review vor, in dem eine signifikante Abnahme der Spastik durch rTMS festgestellt wurde (Alashram et al. 2024).

Chirurgische Verfahren (5): Bei nicht ausreichender Wirkung oder Kontraindikationen gegenüber vorstehenden Therapieverfahren stehen – quasi als ultima ratio – die selektive periphere Neurotomie oder ein Nerventransfer als lokale sowie die selektive dorsale Rhizotomie als regionale Eingriffe zur Verfügung. Die Indikationsstellung erfolgt interdisziplinär (Hurth et al. 2023). Größere Studien an MS-Erkrankten liegen nicht vor.

E.3 Gangstörung und Stürze

Definition und Bedeutung

Gangstörungen und Mobilitätseinschränkungen bedingen verringerte Alltagsaktivitäten, senken die berufliche Leistungsfähigkeit und werden von Betroffenen als hoch relevantes Problem der MS bezeichnet (Heesen et al. 2018). Stürze und Beinahe-Stürze bei MS sind häufig und kommen bei bis zu 71% mindestens einmal in sechs Monaten vor (Coote et al. 2020). Ursächlich sind vor allem eingeschränkte Balance, Muskelschwäche, Fatigue, unebenes Terrain, Ablenkung, Eile und Multi-Tasking (Abou et al. 2024). Stürze führen zu Verletzungen, Angst vor weiteren Stürzen, Einschränkung von Aktivitäten, sozialer Teilhabe und der Lebensqualität (Abou et al. 2024).

Notwendige Diagnostik

Anamnestische Angaben zur aktuellen Medikation, zu potenziellen Risiken in der eigenen Wohnung (Beleuchtung, Treppen, Teppiche etc.) sowie zur Sehfähigkeit sind notwendig, um Risikofaktoren für ein sicheres Gehen zu erkennen. Zur Beurteilung des Gehvermögens finden quantitative Parameter wie der 6- bzw. 2-Minuten-Gehtest und der 7,62-m-Gehtest (*Timed 25-Foot Walk* Test), ebenso die *Multiple Sclerosis Walking Scale-12* (MSWS-12) als valides patientenbasiertes Outcome-Instrument Verwendung (Baert et al. 2014). Zunehmend werden zur Dokumentation der Gehfähigkeit im Alltag auch Akzelerometer eingesetzt. Für die Balance und das Sturzrisiko ist möglicherweise

der Mini-BEST (*Mini-Balance Evaluation Systems Test*, Yingyongyudha et al 2016) das am besten validierte Instrument.

Therapie

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

Auch wenn die Empfehlungen 2019 publiziert wurden, sind sie weiter gültig und werden hier zusammengefasst wiedergegeben. Aktualisiert wurde die Empfehlung zum Pilates sowie Empfehlungen zum Hoch-Intensitäts-Intervalltraining ergänzt:

- Gehen ist die wohl wichtigste Grundlage zur Verbesserung der Mobilität. Deshalb soll vorrangig ein regelmäßiges, therapeutisch angeleitetes **Gangtraining** stattfinden.
- Unterstützend soll ein systematisches **Ausdauertraining** (Laufband, Ergometer, Gehen) und gezieltes **Krafttraining** durchgeführt werden.
- Für schwer Betroffene (EDSS > 6) sollte **roboterassistiertes Gangtraining** eingesetzt werden. Bei leichter Betroffenen kann es eingesetzt werden.
- Zur Verbesserung des Gleichgewichts sollte ein spezielles **Gleichgewichtstraining** durchgeführt werden**. Virtuelle Realität** kann ergänzend eingesetzt werden.
- Für spezielle Trainingsformen gelten folgende Empfehlungen:
  - **Tai-Chi** kann zur Verbesserung der Balance bei leicht bis mäßig Betroffenen (EDSS < 5,0) zum Einsatz kommen. Zur Verbesserung der Gehgeschwindigkeit kann es bei mäßig bis leicht Betroffenen eingesetzt werden.
  - **Hippotherapie** kann empfohlen werden.
  - Für **Yoga** kann aufgrund fehlender Studiendaten keine generelle Empfehlung ausgesprochen werden.
  - **Pilates** kann nach neueren Studiendaten (Arik et al. 2022) hilfreich sein, insbesondere bei noch gehfähigen, eher leicht bis mäßig betroffenen Patienten (EDSS < 6,5).
  - **Hoch-Intensitäts-Intervalltraining (HIIT)** kann nicht nur die Fitness, sondern auch die Mobilität verbessern (Campbell et al. 2018). Durch die häufigen Pausen kann das Aufheizen des Körpers reduziert werden und damit ein Uhthoff-Phänomen möglicherweise kompensiert werden.
  - Alleiniges **Bewegungsvorstellungstraining** und **Ganzkörpervibrationstraining** können nicht empfohlen werden.
- Zur Verbesserung der Mobilität können ergänzend zu supervidierter **Therapie telerehabilitative Maßnahmen** durchgeführt werden. Telerehabilitation sollte jedoch zur Steigerung der körperlichen Aktivität im Alltag erfolgen.

- **Regelmäßige Physiotherapie** sollte immer funktionell, ziel- und alltagsorientiert auf die bestehenden Beeinträchtigungen ausgerichtet sein (ICF, International Classification of Functioning, Disability and Health).
- Zusätzlich sollte auch eine Wohnraumanpassung erfolgen, inklusive Empfehlung für einen Ablauf im Umgang mit Stürzen, z.B. Notfallknopf.

Empfehlung E11 **(starker Konsens)**: Die nicht-medikamentöse Therapie der Gangstörung soll gemäß den Empfehlungen der DGNR-Leitlinie[31] erfolgen.

Geprüft 2025

Zur medikamentösen Therapie der Gangstörung ist seit Juli 2011 Fampridin (retardiertes 4-Aminopyridin) zugelassen. In den zulassungsrelevanten plazebokontrollierten Studien waren nach 14 bzw. neun Wochen mit 2 x 10 mg/d Fampridin 35 % bzw. 43 % der Behandelten Responder (Steigerung der Ganggeschwindigkeit um 25 %) (Goodman et al. 2009 und 2010). In zwei weiteren Studien (MOBILE (Hupperts et al. 2016) und ENHANCE (Hobart et al. 2019)) wurden nach einer 24-wöchigen Therapiedauer jeweils auch positive Effekte auf Mobilität und Balance festgestellt. Allerdings scheint die Verbesserung der Ganggeschwindigkeit durch Fampridin einem Gangtraining nicht überlegen zu sein (Plummer et al. 2016). In weiteren Studien waren auch Aufstehen (*Timed-Get-Up-and-Go*-Test), Gleichgewicht (*Berg Balance Scale*, s. a. D.4.) und die MSWS-12 nach sechs Monaten Fampridin im Vergleich zu Plazebo signifikant verbessert (Gasperini et al. 2016).

Empfehlung E12 **(Konsens)**:

Zusätzlich soll ein Behandlungsversuch mit Fampridin angeboten werden, vor allem bei eingeschränkter, aber noch erhaltener Gehfähigkeit (EDSS 4,0–7,0). Dieser sollte standardisiert über mindestens zwei Wochen mit Dokumentation des Behandlungserfolgs (Ganggeschwindigkeit, standardisierter Gehstrecke) erfolgen. Auch zur Verbesserung von Standsicherheit oder Handfunktion kann ein Behandlungsversuch mit Fampridin erwogen werden (off-label).

Geprüft 2025

Fußheberorthesen und Elektrostimulation

Häufige Ursache einer Gangstörung ist die Fußheberschwäche mit Auswirkungen auf Gangsicherheit und -geschwindigkeit. Zur funktionellen Kompensation stehen starre oder dynamische Fußheberorthesen bzw. Stimulationssysteme mit funktioneller

[31] Tholen et al. 2019

Elektrostimulation (FES) zur Verfügung (externe Stimulation der peronealen Muskulatur bei Fersenkontakt die Dorsalextensoren).

Neben mehreren kleineren Studien und einer Fallserie mit 187 Berichten wurden in einer randomisierten Studie die Effekte von klassischen Orthesen und FES bei 85 MS-Betroffenen verglichen. Dabei zeigten die Personen in der Orthesengruppe ein signifikant langsameres Gehen im *Timed 25-Foot Walk* und *der 5-Minuten-Gehstrecke*, sowohl im Vergleich zu FES als auch zum Gehen ohne Orthese. Die FES-Patienten waren hingegen signifikant schneller im Vergleich zum Gehen ohne FES (Miller Renfrew et al. 2018).

Empfehlung E13 **(Konsens)**: Bei im Vordergrund stehender Fußheberschwäche sollte angesichts häufig begleitender proximaler Paresen der Nutzen einer *funktionellen Elektrostimulation* (FES) vor der Versorgung mit klassischer Orthese vor Verordnung erprobt werden.

Geprüft 2025

Sturzprävention

In einem 2024 erschienenen sehr umfangreichen Review von Studien zur Verhinderung von Stürzen wird eine Vielzahl von Behandlungsmethoden (vor allem Physiotherapie, Übungstherapien, Virtual Reality-Anwendungen) zusammengestellt (Parsaei et al. 2024). Auf Grund der Vielzahl der Einzelstudien ohne Vergleiche der Verfahren untereinander werden dort gegenwärtig keine evidenzbasierten Empfehlungen für einzelne Therapien gegeben. Insbesondere physiotherapeutische Techniken und Virtual Reality (VR)-Anwendungen sind jedoch offensichtlich zur Verringerung eines bestehenden Sturzrisikos wirksam. In Übungsprogrammen wird auch ein Training für ein „sicheres Stürzen“ mit dem Ziel der Verletzungsvermeidung angestrebt. Die individuell eingesetzte Methode sollte entsprechend den kognitiven und physischen Möglichkeiten sowie den Präferenzen des jeweiligen Patienten gewählt werden.

Empfehlung E14 **(Konsens)**: Bei eingeschränkter Mobilität soll nach Beinahe-Stürzen, Stürzen sowie Angst vor Stürzen gefragt werden. Potentielle Risikofaktoren wie Medikation, Sehfähigkeit oder Umgebungsverhältnisse sollen erfragt werden. Standardisierte Tests und Fragebögen können zur Objektivierung hinzugezogen werden. Physiotherapeutische Verfahren und VR-Techniken sollten eingesetzt werden.

Geprüft 2025

E.4 Ataxie und Tremor

Definition und Bedeutung

Bei bis zu 80 % der MS-Betroffenen kommt es im Verlauf zu ataktischen Symptomen wie Gang- und Standataxie und / oder gliedkinetische Ataxie mit distalem Intentionstremor, Haltetremor und / oder Dysmetrie. Die geschätzte Prävalenz des Tremors liegt zwischen 25 % und 58 %, wobei 3-15 % einen schweren MS-bedingten Tremor aufweisen (Ghosh et al. 2022). Hierdurch entwickeln sich oft erhebliche Beeinträchtigungen in der Bewältigung von Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL), wie z. B. An- und Auskleiden, Greifen, Essen, Halten, Schreiben sowie der Mobilität und beruflichen Teilhabe. Die Ausprägung der ataktischen Symptome und des Tremors kann abhängig von Belastbarkeit, Anspannung und Tagesform stark variieren.

Notwendige Diagnostik

Klinisch-neurologische Untersuchung bei V.a. MS-bedingte Ataxie, ergänzt durch den *Nine-Hole Peg Test* (9-HPT; Feys et al. 2017). Weitere Funktionstests sind in aller Regel der Ergo- / Physiotherapie vorbehalten, z.B. *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia* (SARA; dt. Version: Silberbauer et al. 2024).

Bei der Diagnostik des Tremors eignet sich u.a. die *Fahn Tremor Rating Scale* (Gonul Oner et al. 2024); weitere Funktionstests sind auch hier der Ergo- und Physiotherapie vorbehalten. Zukünftig könnten Wearable-Technologien für die quantifizierte Erhebung von Bewegung und Tremor eine Rolle spielen.

Therapie

Es kommen insbesondere nicht-medikamentöse Maßnahmen (Physio- und Ergotherapie, Logopädie) zur Anwendung. Die medikamentöse Therapie spielt nur beim Tremor eine geringe Rolle. Bei funktionstherapeutisch nicht ausreichend beeinflussbaren Ataxien ist ggf. die tiefe Hirnstimulation hilfreich.

Nicht-medikamentöse Behandlung

Die Reviews von Ghosh et al. (2022) und Chasiotis et al. (2023) sehen einen multidisziplinären Ansatz bei MS-bedingtem Tremor und / oder Ataxie, der dem jeweiligen Schweregrad angepasst wird (Chasiotis et al. 2023), als notwendig an. Die Ataxie-Leitlinie der DGN (Klockgether et al. 2023) empfiehlt neben regelmäßigen ambulanten Therapien stationäre rehabilitative Maßnahmen sowie eine adäquate Hilfsmittelversorgung.

Inhalte der Physiotherapie sind der Erhalt und die Förderung der Koordination bei gezieltem alltagsnahem Greifen, das Üben von Bewegungsübergängen, Gangtraining,

Sensibilitätsschulung mit anschließendem aktivem Beüben von z. B. Gleichgewicht oder Greifen und das Erarbeiten koordinierter Bewegungsabläufe (Henze et al. 2017).

In der Ergotherapie finden diese Zielgrößen ebenfalls Berücksichtigung. Der Fokus liegt jedoch auf der Verbesserung sowie zufriedenstellenden Ausführung individuell relevanter Aktivitäten des täglichen Lebens (z. B. selbständig Essen, Handybedienung) in den Lebensbereichen Selbstversorgung, Produktivität und Freizeit.

Der systematische Review von Chasiotis et al. (2023) fand eine sehr heterogene Studienlage in Bezug auf verschiedene Interventionsformen bzw. -techniken in der Behandlung von MS-bedingter Ataxie. In mehreren Studien wurden konventionelle Interventionsformen mit aufgabenorientiertem Training kombiniert oder verglichen. Der Einbezug von aufgabenorientiertem Training zeigt bei MS-bedingter Ataxie einen signifikanten Effekt und wird in Kombination mit anderen Interventionsformen, wie z. B. Core Stabilität, VR-basiertem aufgabenorientiertem Zirkeltraining oder Telerehabilitation empfohlen (siehe u.a. Ghosh et al. 2022; Chasiotis et al. 2023).

Zu der Behandlung von Tremor bei Menschen mit MS benennt Mc Creary et al. (2018) in einem Scoping Review: visuell geführte Techniken, Sehnenvibration, peripheres Kühlen, Gewichtanbringung, Positionierungstechniken und elektromagnetische Felder. Diese Interventionsformen führten vorübergehend zu einer Verringerung der Tremoramplitude und einer Verbesserung der Funktionen. Ghosh et al. (2022) beschreiben ebenfalls eine Reduktion der Tremorintensität durch Kühlung der Extremitäten. Von der Anwendung von Gewichten (z.B. Handgelenksgewichte, beschwerter Rollator, Gewichtswesten) profitiert ein Teil der Betroffenen. Bestehende Fixationstendenzen können dadurch aber auch verstärkt werden (Henze et al. 2017).

Eisanwendungen vor manuellen Tätigkeiten (Feys et al. 2023) sowie Handgelenks- oder andere Gewichte sollen erst nach physio- bzw. ergotherapeutischer Erprobung eingesetzt werden.

Empfehlung E15 **(starker Konsens)**: Bei beeinträchtigender Ataxie sollen regelmäßige und dauerhafte koordinationsfördernde Physio- und Ergotherapie erfolgen, vorzugsweise kombiniert mit aufgabenorientiertem Training.

Geprüft 2025

Medikamentöse Behandlung

Mit einer ergänzenden medikamentösen Therapie kann in der Regel ein Tremor besser als eine Ataxie beeinflusst werden. Bei MS-bedingtem Tremor kommen üblicherweise Betablocker (z.B. Propanolol), Primidon, Carbamazepin, Topiramat oder Levetiracetam zur Anwendung, ebenso Botulinumtoxin A. Die Evidenz für eine positive Wirkung der

meisten hier genannten Substanzen ist schwach und basiert auf kleineren Studien und Fallberichten, Auch ist mit zahlreichen Nebenwirkungen zu rechnen. Cannabinoide bzw. Cannabis sind beim MS-Tremor nicht wirksam. Bei MS-bedingter Ataxie sind die genannten Medikamente in aller Regel ebenfalls nicht wirksam. Hier kann lediglich mit Topiramat ggf. eine Besserung erzielt werden (Übersichten u.a. bei Ghosh et al. 2022; Pourhammadi et al. 2022; Klockgether et al. 2023).

Empfehlung E16 **(starker Konsens)**: Bei beeinträchtigendem Tremor kann ein Therapieversuch mit Propanolol, Primidon, Topiramat oder Levetiracetam unter Beachtung der Nebenwirkungen erwogen werden, auch in Kombination. Bei fortbestehender Therapieresistenz des Tremors kann ein Versuch mit Botulinumtoxin erwogen werden.[32]

Geprüft 2025

Invasive / operative Therapie

Die tiefe Hirnstimulation (DBS) ist beim Tremor wirksam, nicht aber bei der Ataxie (Brandmeir et al. 2020; Zali et al. 2021). Zu den Stimulationsorten und den Stimulationsparametern sei auf die Empfehlungen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Tiefe Hirnstimulation[33] verwiesen.

Empfehlung E17 **(Konsens)**: Bei funktionell stark beeinträchtigendem Tremor und Wirkungslosigkeit bzw. intolerablen Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie kann die Vorstellung in einem Zentrum zur Tiefen Hirnstimulation erwogen werden.

Geprüft 2025

E.5 Fatigue

Definition und Bedeutung

Unter Fatigue versteht man eine erhöhte Erschöpfbarkeit, die von den Betroffenen als abnorme Müdigkeit und Energiemangel erlebt wird und entweder dauerhaft vorhanden ist („fatigue“) oder sich im Tagesverlauf entwickelt bzw. verstärkt („fatigability“) (Kluger et al. 2013). Die Fatigue ist ein multidimensionales Syndrom mit somatisch-physischen, kognitiven und psychosozialen Aspekten, führt zu erheblichen Beeinträchtigungen in

[32] Sämtliche Optionen sind ein off-label Use.
[33] https://www.tiefehirnstimulation.de/

Alltag und Beruf und ist eine wesentliche Ursache für vorzeitige Erwerbsunfähigkeit (Oliva Ramirez et al. 2021).

Oftmals wird die Fatigue bei Wärmeeinwirkung verstärkt („Uhthoff-Phänomen“). Die Fatigue kann bereits als Prodromalsyndrom einer MS (Yusuf et al. 2021), frühzeitig im Krankheitsverlauf oder als isoliertes Schubsymptom auftreten (Flachenecker et al. 2008) und ist unabhängig von der körperlichen Behinderung (Flachenecker et al. 2002). Die Prävalenz wird (abhängig von der Studienpopulation und dem verwendeten Instrument) mit bis zu 90 % angegeben (Oliva Ramirez et al. 2021); im deutschen MS-Register war die Fatigue mit 58 % das häufigste Symptom und bereits bei 31 % der Patientinnen und Patienten innerhalb der ersten zwei Jahre vorhanden (Rommer et al. 2018). Von den Betroffenen selbst wird die Fatigue als das am meisten einschränkende Symptom der MS für ihre Teilhabe und Lebensqualität benannt, jedoch zu 70 % nicht behandelt (Flachenecker et al. 2020).

Notwendige Diagnostik

Die exakte Beschwerdeschilderung dient dem Ausschluss anderer Ursachen („sekundäre Fatigue“) wie Schlafstörungen (z. B. durch Depression, Blasenstörung, periodische Beinbewegungen bzw. Restless-Legs-Syndrom), Nebenwirkungen einer medikamentösen Therapie (Antispastika, Antidepressiva, Immuntherapie, z. B. bei Interferonen) und Begleiterkrankungen (Hypothyreose, Anämie, Vitamin B12 Mangel) und der Abgrenzung zu depressiven und / oder kognitiven Störungen (Flachenecker 2017). Ggf. ist eine Untersuchung im Schlaflabor zum Ausschluss einer Schlafapnoe als Ursache der Tagesmüdigkeit erforderlich. Standardisierte Fragebögen wie die *Fatigue Skala für Motorik und Kognition* (FSMC) (Penner et al. 2009) oder das *Würzburger Erschöpfungsinventar bei MS* (WEIMuS) (Flachenecker et al. 2006) erlauben eine Quantifizierung der subjektiven Selbsteinschätzung. Eine Objektivierung der mentalen Fatigue ist mithilfe einer neuropsychologischen Untersuchung mit Messung der Aufmerksamkeitsintensität (Subtest *Alertness* der *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung* (TAP)) möglich (Flachenecker et al. 2008; Weinges-Evers et al. 2010; Claros-Salinas et al. 2013). Die körperliche Fatigue kann mithilfe einer standardisierten Laufbandbelastung erfasst werden (Sehle et al. 2014). Eine derartige Objektivierung ist insbesondere zur Beurteilung der beruflichen Leistungsfähigkeit hilfreich.

Empfehlung E18 **(Konsens)**: Symptome und Beeinträchtigungen der Fatigue sollen erfragt werden. Dabei sollten standardisierte Fragebögen eingesetzt werden. Zur Objektivierung sollte eine neuropsychologische Untersuchung mit Testung der Aufmerksamkeitsintensität angestrebt werden.

Geprüft 2025

Therapie

Neben der Erfassung und ggf. spezifischen Behandlung sekundärer Ursachen (siehe oben) stehen nicht-medikamentöse Maßnahmen im Vordergrund. Psychoedukative Verfahren wie Schulungen zum Energiemanagement, kognitive Verhaltenstherapie und Achtsamkeitstraining sind wirksam (Veauthier et al. 2016; Simpson et al. 2020; Askari et al. 2021; Hersche et al. 2022); die Effekte können bis zu 12 Monate anhalten (Gay et al. 2024). Während die kognitive Verhaltenstherapie und das Achtsamkeitstraining in der Regel von Psychologinnen und Psychologen angeboten werden, sind ergotherapeutisch geleitete Schulungen zum Energiemanagement sowohl im stationären Setting als auch ambulant über eine Verordnung von Ergotherapie möglich. Für das Selbstmanagement steht eine digitale Gesundheitsanwendung (DiGA: elevida©) zur Verfügung (Pöttgen et al. 2018). Die Senkung der Körpertemperatur durch Kühlkleidung, kalte Bäder oder Klimatisierung führt zu einer vorübergehenden Verbesserung der Fatigue und ist insbesondere bei hoher Umgebungstemperatur oder körperlicher Aktivität hilfreich (Stevens et al. 2023). Die positiven Effekte körperlichen Trainings sind gut belegt, vor allem für Kraft- und Ausdauertraining (Torres-Costoso et al. 2022; Du et al. 2024), das insbesondere bei der körperlichen Fatigue („Fatigablity“) auf eine Kräftigung der betroffenen Muskulatur abzielt, aber auch für das „high intensity interval training“(HIIT) (Englund et al. 2022; Langeskov-Christensen et al. 2022) und Yoga (Shohani et al. 2020). Eine plazebokontrollierte doppelblinde Studie mit 30 Patientinnen und Patienten deutet darauf hin, dass ein neuropsychologisch geleitetes Training der Aufmerksamkeitsintensität sowohl diese als auch die subjektiv erlebte Fatigue verbessern kann (Flachenecker et al. 2017). Die *transkranielle Gleichstromstimulation* (tDCS) erweist sich immer mehr als vielversprechende Methode zur Verbesserung der Fatigue; allerdings sind die Stimulationsprotokolle und Outcome-Parameter noch nicht eindeutig definiert (Jagadish et al. 2024). Zwar weisen einige Untersuchungen darauf hin, dass bestimmte Ernährungsformen (paläolithisch, mediterran, „low-fat“) die Fatigue reduzieren könnten, allerdings sind diese Studien qualitativ unzureichend, sodass derzeit keine spezielle Diät empfohlen werden kann (Snetselaar et al. 2023).

Empfehlung E19 **(starker Konsens)**: Zur Behandlung beeinträchtigender Fatigue sollen nicht-medikamentöse Maßnahmen wie Schulungen zum Energiemanagement, kognitive Verhaltenstherapie, Achtsamkeitstraining und - sofern möglich - ein Aufmerksamkeitstraining angeboten werden, ggf. mit Hilfe einer DiGA. Betroffene sollen zu den positiven Effekten von körperlichem Training (Kraft- und Ausdauertraining) und kühlenden Maßnahmen beraten werden.

Geprüft 2025

Für die Wirksamkeit medikamentöser Therapien gibt es keine hinreichende Evidenz: eine systematische Übersicht von fünf Studien mit 272 Personen zu Amantadin ergab inkonsistente Effekte (Pucci et al. 2007), und eine aktuelle plazebokontrollierte doppelblinde randomisierte Crossover-Studie mit 141 Patienten im 1:1:1:1 Design zeigte zwar ausweislich der *Modified Fatigue Impact Scale* in allen Gruppen eine Verbesserung der Fatigue-Scores, allerdings weder für Amantadin, Modafinil oder Methylphenidat einen Unterschied zu Plazebo (Nourbakhsh et al. 2021). Demgegenüber hat sich Vitamin D in therapeutischer Dosierung in mehreren Studien als wirksam erwiesen (López-Munoz et al. 2023). Antidepressiva (v. a. Serotonin- bzw. Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer) sind bei (gleichzeitig oder alleinig) vorhandener depressiver Verstimmung gegen diese wirksam (Veauthier et al. 2016), unserer Erfahrung nach aber ohne Effekt auf die Fatigue.

Kein Medikament ist in Deutschland für die Behandlung der MS-bedingten Fatigue zugelassen, und selbst Amantadin ist gemäß einem Beschluss des G-BA vom 19.05.2011 nicht erstattungsfähig. Dennoch können im Einzelfall Amantadin oder Modafinil wirksam und ein Behandlungsversuch sinnvoll sein, ggf. auf Selbstzahlerbasis.

Inwieweit eine *Immuntherapie* positive Effekte auf die Fatigue hat, ist entweder nicht gut untersucht, nur in offenen Beobachtungsstudien berichtet, oder von zweifelhafter klinischer Relevanz (Voelter et al. 2016).

Empfehlung E20 **(Konsens)**: Antidepressiva (v. a. SSRI) können bei (gleichzeitig oder alleinig) vorhandener depressiver Verstimmung eingesetzt werden, nicht aber bei alleiniger Fatigue.

Geprüft 2025

E.6 Kognitive Einschränkungen

Definition und Bedeutung

Kognitive Einschränkungen bei der MS treten bei bis zu 2/3 der Betroffenen auf und beinhalten vor allem Störungen der Aufmerksamkeit, des Gedächtnisses, der Konzentrationsfähigkeit, der Exekutivfunktionen und der visuokonstruktiven Fähigkeiten (Amato et al. 2006; DeLuca et al. 2020), weniger einen generellen intellektuellen Abbau. Kognitive Einschränkungen können bereits zu Krankheitsbeginn sowie bei einem Teil der Patientinnen und Patienten mit KIS nachgewiesen werden (Johnen et al. 2019), auch bei körperlich weniger schwer Betroffenen auftreten, über 10 bis 20 Jahre zunehmen (Kalb et al. 2018) und zu Schwierigkeiten bei der Alltagsbewältigung führen. Bei etwa 50 % der Betroffenen sind sie für deren vorzeitiges Ausscheiden aus dem Erwerbsleben verantwortlich (Sterz et al. 2016; Flachenecker et al. 2017).

Notwendige Diagnostik

Hier ist eine spezifische Anamnese, insbesondere bezüglich Schwierigkeiten in Alltag, Ausbildung und Beruf vorzunehmen, wobei gegen Fatigue und Depression abgegrenzt werden muss (siehe Kapitel E.5 und E.15 dieser Leitlinie). Basale und validierte Screening-Verfahren sind der *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) und das *Brief International Cognitive Assessment for MS* (BICAMS) (Potticary und Langdon 2023), während der *Paced Auditory Serial Addition Test* (PASAT) als isolierter Test nicht mehr empfohlen wird (Kalb et al. 2018). Bei pathologischen Screening-Befunden ist eine ausführliche neuropsychologische Testung erforderlich, möglichst unter Zuhilfenahme von PC-gestützten Verfahren (Kalb et al. 2018), da nur so die kognitiven Defizite genau erfasst werden können und eine möglichst zielgerichtete Therapie eingeleitet werden kann. Detaillierte Empfehlungen zur Diagnostik von Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen enthalten die DGN S2e-Leitlinien *Diagnostik und Therapie von Aufmerksamkeitsstörungen bei neurologischen Erkrankungen Erwachsener* (Fimm et al. 2023) und *Diagnostik und Therapie von Gedächtnisstörungen bei neurologischen Erkrankungen*“ (Thöne-Otto et al. 2020).

Empfehlung E21 **(Konsens)**: MS-Patientinnen und Patienten sollen gezielt nach kognitiven Einschränkungen befragt werden. Zur Objektivierung der kognitiven Einschränkungen sollte ein standardisierter Screening-Test (z. B. BICAMS) eingesetzt werden. Bei pathologischen Befunden soll eine ausführliche neuropsychologische Testung erfolgen.

Geprüft 2025

Therapie

Basismaßnahmen sind die Vermittlung von Informationen zu kognitiven Einschränkungen, die Therapie von Komorbiditäten (insbesondere Depression, Fatigue, Schlafstörungen), die Einbeziehung des sozialen Umfelds sowie die Vermeidung kognitiv beeinträchtigender Medikamente (Kalb et al. 2018).

Medikamentöse Therapien wie Acetylcholinesterasehemmer, Memantin, Modafinil, Amantadin, Gingko biloba sind nach aktueller Studienlage nicht wirksam (Roy et al. 2016; Cotter et al. 2018), wenngleich kürzlich in einer kleineren Studie positive Effekte von Rivastigmin auf die Gedächtnisleistungen beschrieben wurden (Gotur et al. 2023). Dalfampridin scheint die kognitive Dysfunktion günstig beeinflussen zu können, allerdings sind die Effekte nicht eindeutig (Bellinvia et al. 2023). Möglicherweise haben verlaufsmodifizierende Therapien, insbesondere die stärker wirksamen Präparate wie die S1P-Rezeptor Modulatoren, einen Einfluss auf die Kognition; die klinische Bedeutung der beobachteten Effekte ist aber noch unklar (Bellinvia et al. 2023; Carlomagno et al.

2023). Daher ist ein Wechsel zwischen den Immuntherapeutika allein aufgrund kognitiver Beeinträchtigungen nicht sinnvoll.

Empfehlung E22 **(Konsens)**: Medikamentöse Therapien sollen bei kognitiven Einschränkungen nicht eingesetzt werden.

Geprüft 2025

Daher werden zur Therapie kognitiver Störungen vor allem nicht-medikamentöse Interventionen eingesetzt (restituierende Verfahren, Vermittlung von Kompensations- und Adaptationsstrategien). Kognitives Training ist hilfreich (Redero et al. 2023) und muss immer auf die spezifischen Einschränkungen und die individuellen Alltagsanforderungen zielen. Oft sind eine psychotherapeutische Begleitung und / oder eine antidepressive Behandlung erforderlich, ebenso begleitende Entspannungsverfahren sowie eine ausreichende Dauer der Therapie.

Zum kognitiven Training empfiehlt die DGN S2e-Leitlinie *Diagnostik und Therapie von Aufmerksamkeitsstörungen* in Abhängigkeit vom Schweregrad der Aufmerksamkeitsstörung computergestützte Verfahren (leichte bis mittelschwere Aufmerksamkeitsstörung) bzw. auf Papier und Bleistift beruhende übende Methoden (schwere Aufmerksamkeitsstörung), wobei insbesondere bei der MS eine gute Evidenz für ein computergestütztes Training der Aufmerksamkeit zur Steigerung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit besteht; wenn neben Aufmerksamkeitsstörungen auch Einschränkungen der Gedächtnisleistungen und / oder der Exekutivfunktionen vorhanden sind, ist eine multimodale computergestützte Therapie erforderlich (Fimm et al. 2023). Bei leichten bis mittelschweren Gedächtnisstörungen schlägt die DGN S2e-Leitlinie *Diagnostik und Therapie von Gedächtnisstörungen* ein funktions- oder strategieorientiertes kognitives Training mit ausreichender Häufigkeit (etwa 10 Sitzungen) vor, während für schwere Gedächtnisstörungen der Fokus auf Kompensationsstrategien und dem Erlernen von Alltagsroutinen liegt (Thöne-Otte et al. 2020).

Von einer Kombination kognitiven Trainings mit neuropsychologischen Rehabilitationsmethoden (z. B. Vermittlung von Kompensationstechniken) scheinen sowohl die Aufmerksamkeit als auch verbale sowie visuelle Gedächtnisleistungen zu profitieren (Rosti-Otajärvi und Hämäläinen 2014). Zudem bessern sich die subjektive Wahrnehmung kognitiver Einschränkungen und der Umgang damit (Klein et al. 2019). Verschiedene Formen des Gedächtnistrainings wie die Vermittlung von Lernstrategien (Memotechniken) oder computergestützte Trainingsprogramme haben sowohl mittelfristige als auch längerfristige (> 6 Monate) Effekte auf die Gedächtnisleistungen (Amatya und Khan 2023). Unterstützend sind externe Gedächtnishilfen wie Notizbücher und Erinnerungen z. B. per Smartphone hilfreich (Thöne-Otto et al. 2020).

Einem kürzlich publizierten systematischen Review zufolge können achtsamkeitsbasierte Therapien die kognitive Leistungsfähigkeit günstig beeinflussen, wenngleich die Studienergebnisse hierzu noch inkonsistent sind (Komar et al. 2024). Zum Einfluss körperlicher Aktivität auf die Kognition gibt es widersprüchliche Ergebnisse (Li et al. 2023, Gharakhanlou et al. 2021).

Im Hinblick auf den Transfer in den Alltag sind unterstützend zu den oben genannten Verfahren lebensweltbezogene Ansätze wie eine Arbeitsplatzberatung oder eine Beratung zur Integration in das häusliche und soziale Umfeld sinnvoll, wobei alle beteiligten Personen (Angehörige, Kolleginnen / Kollegen, Vorgesetzte etc.) einbezogen werden sollten.

Empfehlung E23 **(Konsens)**: Bestehen kognitive Einschränkungen, soll eine neuropsychologische Behandlung, ggf. mit Kompensationstraining (z. B. Einsatz von Memotechniken) und störungsspezifischem Computertraining, erfolgen. Alternativ kann ein ergotherapeutisch geleitetes Hirnleistungstraining zur Verbesserung der Alltagskompetenz verordnet werden. In komplexen Fällen soll eine ambulante oder stationäre Rehabilitation durchgeführt werden.

Geprüft 2025

E.7 Störungen der Sexualität

Definition und Bedeutung

Sexuelle Störungen treten bei 40-80 % der an MS erkrankten Frauen und 50–90% der Männer auf (Altmann et al. 2021). Die Häufigkeit hängt vor allem vom zunehmenden Lebensalter sowie, auf die MS bezogen, längerer Krankheitsdauer, einer progredienten Verlaufsform, zunehmenden Beeinträchtigungen (EDSS), einer Fatigue, einer neurogenen Dysfunktion des unteren Harntrakts, kognitiven Einschränkungen (Dunya et al. 2020), aber auch motorischen Defiziten (Spastik, Paresen) sowie psychischen Reaktionen auf die MS ab. Auch zahlreiche Medikamente (Antidepressiva, Antiepileptika, Stimulantien, Baclofen oder Betablocker) wirken sich oft negativ auf sexuelle Funktionen aus (s. detaillierte Übersicht bei Behn et al. 2024).

Störungen der Sexualität beinhalten bei Frauen vor allem eine verminderte Libido- und Orgasmusfähigkeit bei herabgesetzter Sensibilität im Genitalbereich sowie verminderte Lubrikation und / oder Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie) (Dunya et al. 2020). Männer leiden an einer verminderten Libido, einer erektilen Dysfunktion (ED) oder einer zu frühen oder fehlenden Ejakulation (Altmann et al. 2021). Einige dieser Symptome können mittels MRT-Läsionen verschiedenen Hirnarealen zugeordnet werden (Ramezani et al. 2022).

Sexuelle Funktionsstörungen schränken nicht nur die Betroffenen selbst ein, sondern führen oft auch zu erheblichen Konflikten in der Partnerschaft. Ein nicht geringer Teil der Patientinnen und Patienten wünscht sich Paargespräche, um eine vorhandene Sexualstörung zu behandeln (Beier et al. 2012).

Notwendige Diagnostik

Durchgeführt werden sollte eine ausführliche Sexualanamnese unter Einbeziehung der Partnerin bzw. des Partners (einschließlich Geschlechtsidentität, sexuelle Orientierung (Conte 2024), eine neurologische Anamnese, die Beurteilung der aktuellen Medikation hinsichtlich spezifischer Nebenwirkungen (s.o.) sowie einschränkender Begleitsymptome (z. B. Adduktorenspastik, Blaseninfekte, Inkontinenz). Ein validierter Fragebogen bezüglich sexueller Funktionsstörungen bei Menschen mit MS steht weiterhin nicht zur Verfügung.

Ergänzend sind gynäkologische, urologische, andrologische, ggf. psychiatrische / psychologische Untersuchungen indiziert, selten dagegen neurophysiologische Tests (z.B. Pudendus-SSEP, Beckenboden-EMG).

Therapie

Diese umfasst nicht-medikamentöse sowie medikamentöse Maßnahmen. Erste Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie sind eine umfassende Kommunikation sowie Beratung und frühzeitige Einbeziehung der Partnerin / des Partners, unter Berücksichtigung der Lust- und Reproduktions-, vor allem aber der Beziehungsdimension (Nazari et al. 2020; Tzitzika et al. 2023).

Ergänzend besteht die Möglichkeit, psychologische sowie Entspannungstherapien, Ergotherapie, gezielte Physio- und Bewegungstherapien und / oder medikamentöse Behandlungen einzusetzen. Hilfsmittel wie Vakuumpumpen sowie operative Eingriffe (z. B. Penisprothese) spielen heute keine wesentliche Rolle mehr (DGN-Leitlinie *Diagnostik und Therapie der erektilen Dysfunktio*n (Haensch et al. 2018)). Weitere wichtige Maßnahmen sind die Vermeidung von Medikamenten, die Störungen der Sexualfunktion hervorrufen oder verstärken können (Behn et al. 2024) sowie die gezielte Behandlung weiterer MS-Symptome, z.B. lokale Spastik und Symptome einer neurogenen Dysfunktion des unteren Harntrakts.

Empfehlung E24 **(starker Konsens)**: Bei Störungen der Sexualität soll eine ausführliche Sexualanamnese mit Einbeziehung der Partnerin / des Partners erfolgen.
Geprüft 2025

Empfehlung E25 **(Konsens)**: Frühzeitig sollte eine sexualmedizinische Beratung mit der Partnerin / dem Partner durchgeführt werden. An diese soll sich bei Bedarf eine sexualmedizinische Therapie anschließen.

Geprüft 2025

Nicht-medikamentöse Therapie

Psychologische Therapien: Mittlerweile wurden mehrere kleine kontrollierte Studien und Reviews zu psychologischen Interventionen publiziert, die jedoch zumeist Verbesserungen sexueller Funktionen beschreiben. Hierzu gehören die kognitive Verhaltenstherapie (CBT), Krankheitsinformation plus Symptommanagement plus Beratung plus Body Mapping-Übungen, Gruppen-Achtsamkeitstraining plus Yoga, Verhaltenstherapie unter Einschluss des Sexualpartners, das PLISSIT-Modell als umfassendes Verhaltenstraining plus strukturiertem Behandlungsplan (Pöttgen et al. al. 2020; Tzitzika et al. 2023).

Physio- und Bewegungstherapie: Mittels Wassergymnastik 2 bis 3x / Woche konnte bei Frauen in einer kontrollierten Studie eine signifikante Verbesserung sexueller Funktionen erreicht werden (Sadeghi Bahmani et al. 2020). In einem Review, in dem mehrere Studien zum Effekt verschiedener physiotherapeutischer Interventionen zusammengefasst wurden, führte Beckenbodentraining (BBT), auch in Kombination mit Achtsamkeitstraining, zu einer Verbesserung sexueller Funktionen und sexueller Befriedigung (Gopal et al. 2021). Solche Verbesserungen durch BBT wurden in einer weiteren Studie (Zachariou et al. 2024) sowie in aktuellen Reviews (Yavas et al. 2022; Sapouna et al. 2023) bestätigt. Neben Beckenbodentraining ohne oder in Kombination mit Elektrostimulation bewirkte auch die transkutane Stimulation des N. tibialis (PTNS) eine Besserung des Muskeltonus und der Entspannungsfähigkeit sowie ein gesteigertes sexuelles Empfinden (Dunya et al. 2021).

Empfehlung E26 **(Konsens)**: Zur Verbesserung sexueller Funktionen kann die Anwendung von Beckenbodentraining und transkutaner Stimulation des N. tibialis (PTNS) erwogen werden.

Geprüft 2025

Medikamentöse Therapie

Die positive Wirkung der Phosphodiesterase-5 (PDES)-Inhibitoren Sildenafil (25-100 mg) und Tadalafil (10-20 mg) auf die erektile Dysfunktion von Männern mit MS ist vielfältig untersucht und nachgewiesen (Übersichten bei Campetella et al. 2023; Toljan et al. 2024) (Cave: gleichzeitige Einnahme von Nitraten und Molsidomin; Z.n. Herz- oder

Hirninfarkten u. weitere). Für Vardenafil und Avanafil liegen keine gleichwertigen Erfahrungen vor. Bei unzureichendem Effekt von PDE-5-Inhibitoren steht die Behandlung mit Alprostadil als Schwellkörper-Autoinjektionstherapie (SKAT) oder transurethrale Anwendung (MUSE) zur Verfügung (Padma-Nathan et al. 1997).

Empfehlung E27 **(starker Konsens)**: Eine Erektionsstörung soll begleitend zu einer sexualmedizinischen Beratung mit einem Phosphodiesterase-5 (PDE-5)-Inhibitor behandelt werden.[34]

Geprüft 2025

Bei Frauen ist das synthetische Steroid Tibolon in Bezug auf eine zuvor verringerte Lubrikation und eine daraus resultierende Dyspareunie wirksam (Davis 2002).

In aktuellen Reviews zu Behandlungsmaßnahmen sexueller Dysfunktionen bei Frauen mit MS wurde zusammenfassend festgestellt, dass – bei einer insgesamt sehr geringen Zahl von Studien – Sexualtherapien, Beckenbodentraining und Hilfsmittel zur vaginalen Stimulation einige Aspekte der weiblichen Sexualität verbessern können, während dies für Sildenafil (bessere Lubrikation), Yoga und Achtsamkeitstraining in deutlich geringerem Maß gelingt (Esteve-Rios et al. 2020; Campetella et al. 2023).

Empfehlung E28 **(Konsens)**: Bei verminderter Libido oder Dyspareunie kann zusätzlich zu einer sexualmedizinischen Beratung und Therapie die Applikation eines Hormonpräparates, z. B. Tibolon, erwogen werden[35].

Geprüft 2025

E.8 Neurogene Dysfunktion des unteren Harntrakts

Definition und Bedeutung

Neurogene Störungen des unteren Harntrakts (*Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction*: NLUTD) treten bei der MS mit einer Prävalenz zwischen 65 % und 88% auf (Nazari et al. 2020) und etwa ebenso häufig bei KIS (di Filippo et al. 2014), Neuromyelitis optica Spektrum-Erkrankung (Gupta et al. 2020) und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen (Jarius et al. 2016). Die Symptome werden aus Scham oft verdrängt bzw. nicht berichtet und gehen mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einher (Abakay et al. 2022). Bei urologisch asymptomatischen MS-Erkrankten ließ sich in allen urodynamisch basierten Studien ebenfalls eine hohe Prävalenz einer NLUTD

[34] nicht zulasten der GKV verordnungsfähig nach Anlage II der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL).
[35] u. U. Off-label Use

(51,9%-79,2%) nachweisen (Domurath et al. 2020; Beck et al. 2022), sodass in neueren Leitlinien empfohlen wird, auch urologisch asymptomatische Patientinnen und Patienten auf das Vorhandensein einer NLUTD zu untersuchen (u.a. Domurath et al. 2020; Medina-Polo et al. 2020).

Bei den NLUTD werden insbesondere unterschieden:

- die neurogene Detrusor-Überaktivität: nicht willentliche Detrusorkontraktion in der Füllungsphase der Harnblase mit erhöhter Miktionsfrequenz und / oder Dranginkontinenz
- die neurogene Detrusor-Unteraktivität: niedriger Miktionsdruck in der Entleerungsphase der Harnblase mit Verlängerung der Miktionszeit und / oder einer unvollständigen Blasenentleerung
- der neurogen akontraktile Detrusor – Ausbleiben und Unmöglichkeit einer Detrusorkontraktion zur Miktion
- die Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie (DSD): eine mit einer Detrusorkontraktion einhergehende nicht willentliche Kontraktion der periurethralen quergestreiften Muskulatur des externen Blasensphinkters
- die veränderte Wahrnehmung der Blasenfüllung (gesteigerte, verminderte, fehlende oder abnorme Blasensensitivität)

Die Detrusor-Überaktivität ist der häufigste Typ der NLUTD bei MS (64%), die Unteraktivität deutlich seltener (12-20%) (u.a. Stoffel 2017). Von der urologischen Symptomatik kann nicht auf die Art der Dysfunktion geschlossen werden (Haggiag et al. 2017).

NLUTD können bei MS zu Schlafstörungen durch Nykturie (dadurch Verstärkung einer Fatigue), zur Harninkontinenz sowie zu Blasen- und Unterbauchschmerzen, dann oft mit Zunahme einer assoziierten Spastik, führen. Über 12% der MS-Patientinnen und -Patienten haben rezidivierende Harnwegsinfekte (HWI; lt. Definition ≥2 HWI / 6 Monate oder ≥ 3HWI / 12 Monate (Kapica-Topczewska et al. 2020)). Harnwegsinfekte sind für 30-50% der akuten Hospitalisierungen von MS-Patientinnen und -Patienten verantwortlich und führen häufig zur Urosepsis (u.a. Marrie et al. 2014). Auch morphologische Veränderungen des Harntrakts, Nierenschädigungen, Urolithiasis und Blasenkarzinome (Marrie et al. 2021) können auftreten. Die psychosozialen Krankheitsfolgen sind schwerwiegend: Scham, sozialer Rückzug, eingeschränktes Sexualleben, erhebliche Einschränkung der Lebensqualität.

Notwendige Diagnostik

Gezielte Fragen nach Miktionsproblemen (z. B. imperativer Harndrang, Pollakisurie,

Nykturie, Inkontinenz, Harnstrahl), Erstellung eines Miktionstagebuchs[36] über drei Tage, (wiederholte) Restharn-Bestimmungen, Labor (Retentionsparameter, Harnstatus, ggf. Mikrobiologie / Antibiogramm). Das Ausfüllen eines dreitägigen Miktionstagebuchs kann auch beim Fehlen subjektiver Symptome sinnvoll sein.

Je nach Befund und Ansprechen auf eine Therapie weitere Diagnostik durch einen Urologen oder Urologin: Uroflowmetrie, Urodynamik.

Zur Diagnosestellung einer NLUTD werden die Erfassung von (1) Restharn (≥ 70 ml), (2) Miktionsfrequenz (> 13 / Tag), (3) Auftreten von HWIs in den letzten sechs Monaten sowie (4) Vorliegen einer Inkontinenz empfohlen. Zusätzlich ist ein Miktionsvolumen unter 250 ml ein Hinweis auf eine NLUTD bei MS (Beck et al. 2022; Jaekel et al. 2022). Eine Urodynamik ist für einen Therapiebeginn nicht bei jedem Patienten bzw. jeder Patientin zwingend erforderlich, diese Entscheidung kann nur getroffen werden, wenn der Restharn bekannt ist und ein Miktionstagebuch vorliegt (Domurath et al. 2020).

Empfehlung E29 **(Konsens)**: Bei allen Menschen mit MS soll aktiv nach Störungen der Blasenfunktion (NLUTD), vor allem nach Pollakisurie / Nykturie, Drangsymptomen, Inkontinenzepisoden, verlangsamter Harnentleerung / Harnverhalt und der Häufigkeit von Harnwegsinfekten in den letzten sechs Monaten gefragt werden. Bei Auffälligkeiten sollen die PatientInnen bzw. Patienten um das Ausfüllen eines Miktionstagebuches gebeten werden.

Modifiziert 2025

Therapie

Die Behandlung von NLUTD bei MS erfolgt durch eine / n in der Diagnostik und Therapie von Funktionsstörungen des unteren Harntraktes erfahrene / n Urologen oder Urologin bzw. eine / n Neuro-Urologen / -Urologin. Dies sollte in enger Kooperation mit dem oder der behandelnden Neurologen oder Neurologin (insbesondere Abstimmung der Medikation) erfolgen. Ebenso sollte diese / dieser auch über gängige Behandlungsmöglichkeiten informiert sein.

Basismaßnahmen sind

- die Aufklärung der Betroffenen über die Symptome der NLUTD sowie mögliche Komplikationen, ausreichende und gleichmäßig verteilte Trinkmengen, individuell geplante Miktionsintervalle, keine Verzögerung der Miktion (Blok et al. 2024; Kaufmann et al. 2025)

[36] erhältlich z. B. über https://www.kontinenz-gesellschaft.de/wp-content/uploads/2022/11/Internet_ErwachsenenProtokoll.pdf

- Miktionskalender, Toilettentraining (Kaufmann et al. 2025)
- Bei bestehender Indikation intensive Schulung und Implementierung eines aseptischen Einmalkatheterismus (Böthig et al. 2026)
- Beratung über evtl. notwendige Hilfsmittel: Einlagen, Vorlagen, Tropfenfänger, Windeln sowie externe urinableitende Hilfsmittel wie selbstklebende Kondomurinale und Urinale mit Klebestreifen bzw. Kleber.

Darüber hinaus stehen nicht-medikamentöse, medikamentöse sowie invasive und in Ausnahmefälllen operative Therapien zur Verfügung.

Zu den nicht-medikamentösen Therapien gehört das Beckenbodentraining (BBT) ohne oder mit Elektrostimulation. Für die Wirksamkeit eines alleinigen BBT (überwiegend bei überaktiver Blase) liegen mehrere aktuelle Reviews vor (Kajbafvala et al. 2022; Yavas et al. 2022), ebenso ein Review für das mittels Telerehabilitation durchgeführte BBT (Yavas et al. 2023).

Auch eine strukturierte urologische Rehabilitation mit ausführlicher urologischer Diagnostik (Typ der neurogenen Dysfunktion, Restharnmessung, Urosonographie und Urodynamik, Urin- und Blutanalytik, Miktionstagebuch, Flüssigkeitsbilanzierung), Blasentraining, Beckenbodentraining, Training der Blasenentleerung, ggf. Training des intermittierenden Selbstkatheterismus (ISK) sowie der Möglichkeiten der Infektionsprophylaxe führen zu einer deutlichen Besserung der Blasenfunktion und der Lebensqualität (Khan et al. 2010).

Medikamentöse Therapie

Zur genauen Differenzierung einer NLUTD ist vor Beginn einer medikamentösen Therapie in der Regel eine Video-Urodynamik erforderlich (Kutzenberger et al. 2023).

Neurogene Detrusor-Überaktivität (neurogenic detrusor overactivity / NDO): bei dieser häufigsten Form der NLUTD haben sich Anticholinergika / Antimuskarinergika bewährt (1. Wahl; Seddone et al. 2021). Regelmäßige Restharn-Kontrollen sind erforderlich. Bei unauffälligem Restharn kann diese Therapie bereits durch Neurologen bzw. Neurologinnen begonnen werden. Für einzelne Wirkstoffe konnte in direkten Vergleichen keine Überlegenheit nachgewiesen werden (Kurze und Jaekel 2024). Nebenwirkungen unterschiedlicher Art sind häufig. Bei Unverträglichkeiten oder unzureichender Wirksamkeit steht die intravesikale Therapie mit Oxybutynin-Lösung, am besten im Rahmen eine bereits etablierten Intermittierenden Selbstkatheterismus, zur Verfügung, alternativ Botulinumtoxin.

Bei unzureichender Wirkung, Nebenwirkungen von oder Kontraindikationen gegen Antimuskarinergika ist als 2. Wahl der Einsatz des β3-Adrenozeptoragonisten Mirabegron möglich (Dosierung 1x50 mg/d; NW: insbesondere hypertensive RR-Werte,

Tachykardie) (Akkoc et al. 2022). Die Kombination eines Antimuskarinergikums mit Mirabegron ist ebenfalls praktikabel.

Bei Detrusor-Überaktivität und Unverträglichkeit oraler Anticholinergika hat sich die Injektion von Botulinumtoxin A in den Detrusor (Delaval et al. 2023; Kutzenberger et al. 2023) in unterschiedlichen Dosierungen als sehr wirksam erwiesen (Botox®, Dysport®). Botulinumtoxin A kann bei Detrusor-Überaktivität als First-line-Therapie eingesetzt werden (on-label).

Mittels posteriorer Tibialisnervenstimulation (PTNS) können bei NDO Besserungen erzielt werden. Neben mehreren kleinen Studien wurden hierzu mittlerweile zwei Reviews publiziert (Tahmasbi et al. 2023; Sapouna et al. 2024). Eine weitere Therapiemöglichkeit bei NDO ist die sakrale Neuromodulation (SNM). In ersten Studien (u.a. Sacco et al. 2024) und einem Review konnte deren Wirksamkeit bei zuvor therapieresistenter NDO bestätigt werden (Schwarztuch Gildor et al. 2024).

Neurogene Detrusor-Unteraktivität (NDU): Medikamentös können für Frauen (off-label) wie für Männer α-Rezeptorenblocker wie Tamsulosin eingesetzt werden, auch die gleichzeitige Gabe von Antimuskarinergika oder Mirabegron ist möglich (Kurze und Jaekel 2024).

Als wesentliche Therapie der NDU hat sich der Intermittierende Fremd- bzw. Selbstkatheterismus bewährt (IK / ISK). Er ist bei wiederholt oder konstant erhöhten Restharnwerten von > 100 bis 150 ml die wesentliche Therapieoption (Kutzenberger et al. 2023). Voraussetzungen für den ISK sind das Fehlen relevanter Visusstörungen, eingeschränkter Feinmotorik der Arme und Hände oder kognitiver Einschränkungen. Weitere unentbehrliche Voraussetzung ist eine intensive Schulung und Betreuung der Betroffenen zur Verbesserung der Adhärenz sowie niedriger Infektionsraten (De Palma et al. 2023). Der Katheterismus erfolgt 4 -6x / d, die gespeicherten Harnmengen sollten 400 – 500 ml nicht überschreiten.

Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie (DSD): Medikamentöse Maßnahmen sind hier oft wenig wirksam, ggf. Botulinumtoxin-Injektionen in den externen Sphinkter. Weitere Optionen sind der IK sowie eine Sphinkterotomie (Kutzenberger et al. 2023).

Nykturie / Pollakisurie: Mit Desmopressin kann die störende Nykturie verringert werden; hierzu liegen zwei aktuelle Reviews vor (Phè et al. 2019; Hajebrahimi et al. 2024). Die Dosierung liegt bei 20 – 40 µg/d intranasal (überwiegend 20 µg/d), Wirkungsdauer zumeist 6-8 Stunden. Positive Erfahrungen liegen auch für gezielte Anwendungen vor Aktivitäten außer Haus vor (Einkauf, Besuch von Kino, Theater, längere Reisestrecken, etc. (Bosma et al. 2005)). Kontraindikationen sind insbesondere Herz- und Niereninsuffizienz.

Therapie und Prophylaxe von Harnwegsinfekten (HWI): HWI bei MS sind definitionsgemäß auf Grund der neurogenen Blasenfunktionsstörung, rezidivierender

Infekte, mehrerer Erreger sowie begleitender Immuntherapien immer als kompliziert einzuordnen. Bei der Diagnose akuter HWI ist die klinische Symptomatik nicht immer wegweisend, da z.B. abdominelle bzw. Blasenschmerzen fehlen können. Goldstandard beim Verdacht auf einen HWI ist die Harnkultur mit Erregertestung; die anschließende gezielte Antibiotika-Therapie sollte ausreichend lange erfolgen (Campetella et al. 2024).

Bei der Prophylaxe von HWI gibt es derzeit – außer Vermeidung von Restharn sowie Dauer-Harnableitungen - keinen Goldstandard; üblicherweise werden Methionin, D-Mannose oder Cranberry-Präparate eingesetzt (Campetella et al.2024). Der Wert einer antibiotischen Langzeittherapie ist umstritten.

Katheterversorgung

Der bereits erwähnte IK / ISK sollte, wenn immer möglich, an erster Stelle stehen, wenn die Versorgung mit einem Katheter nicht zu umgehen ist. Bei NDO kann evtl. ein Kondomurinal hilfreich sein, nicht jedoch bei NDU. Die Anlage einer transurethralen oder einer suprapubischen Dauerharnableitung kann zu erheblichen Komplikationen, insbesondere zu Infektionen bis hin zur Urosepsis führen. Ist eine Dauerableitung unvermeidbar, wird der suprapubische Blasenkatheter bevorzugt, um die Harnröhre vor Drucknekrosen, Entzündungen und Strikturen zu bewahren.

Operative Verfahren

Sphinkterotomien, Stent-Implantation bei Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie, Autoaugmentation der Blase und weitere Verfahren stehen am Ende der therapeutischen Möglichkeiten und sollten immer in ein neuro-urologisches Gesamtkonzept integriert sein (siehe hierzu insbesondere Kurze und Jaekel 2024)

Empfehlung E30 **(Konsens)**: Bei Symptomen einer überaktiven Blase, hohem Leidensdruck und fehlendem Restharn kann ein medikamentöser Behandlungsversuch mit einem Antimuskarinergikum auch vom Neurologen / von der Neurologin begonnen werden. Bei unzureichender Besserung oder Nebenwirkungen sollte eine urologische Vorstellung erfolgen.

Geprüft 2025

Empfehlung E31 **(Konsens)**: Bei therapieresistenter Drangsymptomatik kann eine intermittierende Therapie mit Desmopressin nasal unter strikter Beachtung der Kontraindikationen (Herz- und / oder Niereninsuffizienz) erfolgen.

Geprüft 2025

Empfehlung E32 **(Konsens)**: Die Indikation zur Harndauerableitung sollte aufgrund potenzieller Komplikationen streng und immer in interdisziplinärer Absprache gestellt werden. Eine suprapubische Ableitung ist einer transurethralen unbedingt vorzuziehen.

Geprüft 2025

Hilfsmittel

Diese stehen vor allem nach Ausschöpfen der vorstehenden Behandlungsmaßnahmen und Persistenz urologischer Symptome, insbesondere Inkontinenz, zur Verfügung. Sie können nach ausführlicher Beratung (am besten durch Urotherapeut / Urotherapeutin oder Hilfsmittelversorgende) eingesetzt werden, z.B. Tropfenfänger, Vorlagen, Schutzhosen, Kondomurinale (für Männer verfügbar).

E.9 Neurogene Darmfunktionsstörungen

Definition und Bedeutung

Neurogene Darmfunktionsstörungen (*Neurogenic Bowel Dysfunction* / NBD) treten bei 39% - 73% der Menschen mit MS (Preziosi et al. 2018) auf und damit deutlich häufiger als in der Normalbevölkerung. Zwischen 24% und 71% der MS-Erkrankten leiden an einer chronischen Obstipation und 25-51% an einer Stuhlinkontinenz (u.a. Tavazzi et al. 2023). In etwa 30% kommen die NBD-Symptome kombiniert vor (Nusrat et a. 2012), fast immer auch zusammen mit einer neurogenen Dysfunktion des unteren Harntraktes (Preziosi et al. 2018). Bei Patienten mit NBD-Symptomen sind diese bei 31,6% bereits vor, im Mittel aber 3,7 Jahre nach der Diagnosestellung der MS vorhanden (Almeida et al. 2019). NBD führen oft zu z.T. erheblichen funktionellen Beeinträchtigungen (Aguilar-Zafra et al. 2020).

Die chronische Obstipation ist durch erschwerte Stuhlentleerungen über mindestens drei Monate plus zwei der folgenden Symptome gekennzeichnet: weniger als drei Stuhlentleerungen pro Woche; überwiegend harter Stuhl, notwendiges Pressen zur Stuhlentleerung, Gefühl unvollständiger Darmentleerung, Notwendigkeit manueller Unterstützung. Es besteht die Gefahr sekundärer Schäden (Hämorrhoidenblutung, Divertikulitis, Rektozele). Ursächlich oder symptomverstärkend sind neben Funktionsstörungen des vegetativen Nervensystems eine Exsikkose, Bewegungsmangel sowie einige Medikamente (u. a. Anticholinergika, Opioide). Bei ausgeprägter Obstipation mit großen Stuhlmengen im distalen Kolon und Rektum ist eine reflektorische Dauerrelaxation des inneren Rectumsphinkters mit Überlaufinkontinenz möglich. Die Stuhlinkontinenz selbst ist nach WHO durch wiederholten unkontrollierten Stuhlabgang definiert.

NBD werden bei Menschen mit MS unzureichend behandelt. Laut deutschem MS-Register litten 2023 10,4% der dort erfassten Betroffenen an NBD; 45,2% erhielten aber keine Therapie (Multiple Sklerose Register der DMSG Berichtsband 2023).

Mögliche Folgen sind Schmerzen, Scham und Frustration, Depression und sozialer Rückzug, eingeschränkte Lebensqualität, Störungen des Sexuallebens sowie bei Inkontinenz erhöhter Pflegeaufwand und eine erhöhte Gefahr von Dekubitalulzera (u.a. Dibley et al. 2017).

Notwendige Diagnostik

Nach Darmfunktionsstörungen muss aktiv gefragt werden, da mehr als 40% der betroffenen Patienten darüber nicht mit ihrem Arzt sprechen und versuchen, das Problem selbst zu managen (Bourré et al. 2023). NBD gehören somit zu den am häufigsten verschwiegenen MS-Symptomen. Es existieren bislang keine validierten deutschsprachigen Fragebögen zu Darmfunktionsstörungen bei MS.

Bei der Anamnese müssen die Frequenz der Darmentleerungen, die Stuhlkonsistenz (harter Stuhl), die Notwendigkeit der Pressentleerung sowie Schmerzen und Blähungen erfragt werden (Johanson et al. 2007), ebenso vorbehandelte Darmerkrankungen (z. B. M. Crohn, Colitis ulcerosa), frühere Therapien und Operationen im kleinen Becken.

Bewährt hat sich das Führen eines Stuhltagebuchs (https://www.kontinenz-gesellschaft.de) über mindestens 1-2 Wochen, mit Einschätzung der Stuhlqualität anhand der *Bristol Stool Form Scale* (Blake et al. 2016).

Klinisch zu prüfen sind insbesondere der Sphinktertonus, der Analreflex und der Hustenreflex (Andresen et al. 2013). Neurophysiologische Untersuchungen (Sphinkter-EMG, Bulbokavernosus-Reflex, Pudendus-SSEP und Pudendus-NLG) sowie weitere fachärztliche Untersuchungen (Gastroenterologie, Proktologie) können im Einzelfall hilfreich sein.

Empfehlung E33 **(Konsens)**: Nach neurogenen Darmfunktionsstörungen soll im Rahmen der Symptom-Checkliste aktiv gefragt werden. Bei Bejahung sollte ein Stuhlprotokoll mit Registrierung der Stuhlkonsistenz erstellt werden (welches sowohl die Diagnosestellung als auch die Kontrolle der Therapiewirkung unterstützt).

Geprüft 2025

Therapie

Zu vielen Behandlungsmethoden MS-bedingter NBD liegt weiterhin nur eine geringe Evidenz durch Studien vor (Coggrave et al. 2014). Dies gilt insbesondere für Ernährungsumstellungen, medikamentöse Maßnahmen, Physiotherapie einschließlich

Beckenbodentraining, Elektrostimulation sowie Hilfsmittel (u.a. Analtampons). Allerdings kann auf Grund von Studien bei idiopathischer chronischer Obstipation als sicher gelten, dass die medikamentöse Therapie einer Plazebotherapie überlegen ist (Luthra et al. 2019).

Kolonmassagen (McClurg et al. 2018; RCT, n=189), Fußreflexzonenmassagen, die perkutane Stimulation des N. tibialis posterior (PTNS) sowie die sakrale Neuromodulation (bei Darminkontinenz) wurden in verschiedenen Studien untersucht und auf meist schwacher Evidenzgrundlage für wirksam befunden. Hingegen konnte die Wirksamkeit der transanalen Irrigation (TAI) auf Symptome der NBD zuletzt mehrmals in kontrollierten Studien belegt werden (Passananti et al. 2016; Ascanelli et al. 2022; Teng et al. 2022).

Empfehlung E34 **(starker Konsens)**: Bei trotz abführender Maßnahmen weiterhin hartnäckiger Obstipation sollten Betroffene über die Möglichkeit der transanalen Irrigation informiert werden.

Geprüft 2025

Bei der medikamentösen Therapie besteht die Gefahr, dass sie – z. B. bei zu hoher Dosierung während der Behandlung einer Obstipation – eine gleichzeitige Inkontinenz verschlechtern. Die folgenden Behandlungsmöglichkeiten beruhen auf langjähriger praktischer Erfahrung im Umgang mit neurogenen Darmfunktionsstörungen im Sinne einer Expertinnen- / Expertenmeinung (z. B. Feneberg 2005):

Empfehlung E35 (**Konsens**): Bei neurogenen Darmfunktionsstörungen sind die folgenden Maßnahmen zu erwägen (Empfehlungsstärken in der Tabelle: A = soll; B = sollte; 0 = kann).

	Nicht-medikamentöse Therapien	**Medikamentöse Therapien**
Bei Obstipation	▪ Ausreichende Flüssigkeit (1,5–2 l täglich) (A), ggf. zusätzlich Fruchtsaft (B). ▪ Ballaststoffreiche Mischkost (B). ▪ Bewegung, Physiotherapie, Stehständer, fremdkraftbetriebene Beintrainer (A). ▪ Beckenbodentraining, Kolonmassage, Biofeedback, Fußreflexzonenmassage (0). ▪ Bei fehlendem Effekt transanale Irrigation (B); manuelle Ausräumung (B), Hebe-/ Senkeinläufe (0).	▪ Bei hartem Stuhl: Lactulose oder Macrogol (cave: zu weicher Stuhl) (A). Zur Rektumentleerung Glycerinzäpfchen, ggf. Klistiere (B), ggf. stimulierende Laxantien alle 3–4 T (0). ▪ Bei schmerzhafter Sphinkterspastik Botulinumtoxin (B). Keine Antispastika (B). ▪ Bei starkem Meteorismus: Dimeticon (B).

Bei Inkonti-nenz	▪ Individuelle Ernährungs-umstellung, keine Reizstoffe wie Kaffee, Alkohol und Kohlensäure, blähende oder darmanregende Nahrungsmittel (B). ▪ Vermeidung von zu weichem Stuhl (cave: Laxantien bei gleichzeitiger Obstipation) (A). ▪ gezieltes regelmäßiges Abführen, z. B. transanale Irrigation (B). ▪ Ggf. Beckenbodentraining und/oder Elektrostimulation (PTNS) (B). ▪ Ggf. adäquate Versorgung mit Hilfsmitteln: bei gehfähigen Betroffenen z. B. intraanale Tampons (A).	▪ Ggf. Loperamid nach jeder Diarrhoe (cave: spätere Obstipation) oder Anticholinergika (z. B. Butylscopolamin, Amitriptylin) (0).

Geprüft 2025

E.10 Augenbewegungsstörungen

Definition und Bedeutung

Unter Augenbewegungsstörungen werden hier Störungen der Okulomotorik durch internukleäre Ophthalmoplegie (ca. 16% der Menschen mit MS), verschiedene Formen des Nystagmus (ca. 13% der Menschen mit MS), insbesondere Upbeat- / Downbeat-Nystagmus und Fixationspendelnystagmus (FPN) sowie Augenmuskelparesen (vor allem Abduzens- und Okulomotoriusparesen) zusammengefasst (Kraker et al. 2024). Diese Symptome führen zu Verschwommensehen, Doppelbildern, Oszillopsien und Gleichgewichtsstörungen. Bei einem Nystagmus muss ggf. eine kongenitale Ursache abgegrenzt werden, bei Augenmuskelparesen u. a. eine okuläre Myasthenie. Die meisten dieser Symptome können auch bei einem MS-Schub auftreten (dann primär Schubbehandlung: siehe Kapitel B.2), entwickeln sich aber häufiger erst im Krankheitsverlauf und verschlechtern sich oft transient temperaturabhängig im Rahmen des Uhthoff-Phänomens (Davis et al. 2009).

Notwendige Diagnostik

Klinische Untersuchung / Frenzelbrille, ggf. Elektronystagmographie und Okulographie

Therapie

Diese besteht überwiegend aus der medikamentösen Behandlung, für die es jedoch

keine starke Evidenz gibt. Die Wirksamkeit der im Folgenden genannten medikamentösen Behandlungen ist oft begrenzt, sodass sie insbesondere bei stark beeinträchtigenden Symptomen eingesetzt werden sollten - zunächst jedoch nur versuchsweise über z. B. sechs bis acht Wochen.

Beim Fixationspendelnystagmus zeigten Memantin, Gabapentin sowie Baclofen in Studien teilweise positive, aber inkonsistente Effekte (Averbuch-Heller et al. 1997; Starck et al. 1997 und 2010; Bandini et al. 2010; Thurtell et al. 2010; Thurtell und Leigh 2010). In einer kürzlich publizierten Studie in kleiner Fallzahl (N=16, davon 10 Menschen mit MS) konnten mit Memantin (4x10 mg/d) und mit Gabapentin (4x300 mg/d, jeweils mit neuntägiger Titrationsphase) der Pendelnystagmus deutlich verringert und einige visuelle Funktionen verbessert werden, Gabapentin war jedoch besser verträglich (Nerrant et al. 2020). Baclofen könnte ebenso beim Upbeat- / Downbeat-Nystagmus hilfreich sein (3 x 5 mg/d) (Dieterich et al. 1991). Verschiedentlich wurde auch erfolgreich Botulinumtoxin A in die Augenmuskeln injiziert; relevante Nebenwirkungen wurden dabei nicht berichtet (Leigh et al. 1992; Helveston und Pogrebniak 1988; Menon und Thaller 2002). Der Einsatz von Aminopyridinen beim Downbeat- und Upbeat-Nystagmus wurde an Menschen mit MS bislang nicht systematisch untersucht, ein Behandlungsversuch erscheint jedoch sinnvoll (Kalla et al. 2011; Strupp et al. 2017).

Auch die Versorgung mit Prismen und Kontaktlinsen wurde bei beeinträchtigendem Nystagmus – unabhängig von dessen Ätiologie – vorgeschlagen (Thurtell und Leigh 2012). Menschen mit MS mit einer internukleären Ophthalmoplegie und oft ausgeprägten Fehlstellungen ihrer Augen berichten nur selten über Doppelbilder. Eine Therapie ist dann nicht erforderlich. Bei Doppelbildern kann passager das täglich wechselnde Abdecken eines Auges oder eine Prismenversorgung hilfreich sein (Simmons und Rhodes 2022). Nur bei fixierten Fehlstellungen sind ggf. Korrekturoperationen sinnvoll. Bei transienter temperatur-abhängiger Verschlechterung sollte primär das Uhthoff-Phänomen symptomatisch behandelt werden (siehe Kapitel E.17 *Paroxysmale Symptome*).

Empfehlung E36 **(starker Konsens)**: Bei erworbenem (Pendel-)Nystagmus können Gabapentin (900–1.200 mg/d) und Memantin (40–60 mg / d) probatorisch erwogen werden, beim Upbeat- / Downbeat-Nystagmus vorzugsweise Baclofen (3 x 5 mg/d), ggf. auch 4-Aminopyridin (2 x 10 mg/d).[37] Die jeweilige Therapie sollte nach sechs bis acht Wochen überprüft und bei fehlender Wirkung abgesetzt werden. Bei fehlender Wirkung kann auch eine Kontaktlinsen- und / oder Prismenversorgung erwogen werden.

Geprüft 2025

[37] Alle off-label

Empfehlung E37 **(Konsens)**: Bei störenden Doppelbildern kann ein Therapieversuch durch Kontaktlinsen oder eine Prismenversorgung erwogen werden.

Geprüft 2025

E.11 Sehstörungen

Definition und Bedeutung

Das Sehen wird von Menschen mit Multipler Sklerose als wichtigste Körperfunktion bewertet (Heesen et al. 2018). Ca. 50% der Menschen mit MS haben neuro-ophthalmologische Beschwerden im Krankheitsverlauf; bei ca. 25% sind diese sogar Erstsymptom (Kraker et al. 2024). Sehstörungen schließen insbesondere die Verminderung des Hoch- und Niedrigkontrastvisus, aber auch Gesichtsfeldeinschränkungen (insb. Zentralskotom), Farbsehstörungen (insb. Rotentsättigung), Einschränkungen des Bewegungssehens (insb. Pulfrich-Effekt), Blendempfindlichkeit und den relativen afferenten Pupillendefekt (RAPD) ein. Sehstörungen bei MS werden v.a. durch Sehnervenläsionen im Rahmen einer Optikusneuritis oder subklinischer Sehnervenaffektion verursacht, können (seltener) aber auch durch Läsionen der hinteren Sehbahn entstehen. In der Diagnostik sollten genetische und ophthalmologische Komorbiditäten ausgeschlossen werden – sowie andere neurologische Erkrankungen, die zur Affektion der Sehbahn führen können (z.B. vaskulär, neoplastisch). Wenn die Symptome im Rahmen einer Optikusneuritis auftreten, steht die primäre Schubtherapie zunächst im Vordergrund (siehe Kapitel B.2). Bei anhaltenden oder progredienten Beschwerden ist die Einleitung einer symptomatischen Therapie sinnvoll (Kraker et al. 2023).

Notwendige Diagnostik

Testung von Hoch- und Niedrigkontrastvisus, Gesichtsfelduntersuchung, Farbsehtests (z.B. Farblegetests oder Farbtafeln), Pupillen-Wechselbelichtungstest, ggf. visuell-evozierte Potenziale (VEP) und Optische Kohärenztomographie (OCT) zur Diagnostik struktureller Veränderungen.

Therapie

Eine Sehbehinderung ist im Allgemeinen als Fernvisus ≤ 0,3 im besseren Auge definiert, Blindheit als Fernvisus ≤ 0,02 im besseren Auge. Andere Sehstörungen (z.B. Gesichtsfeldeinschränkungen, Farbwahrnehmungsstörung, Blendempfindlichkeit) tragen zusätzlich bei entsprechendem Schweregrad zur Sehbehinderung bei. Bei einer

entsprechenden Einschränkung sollte eine Überweisung an lokale Beratungsstellen für Menschen mit Sehbehinderung erfolgen.

Es gibt aktuell keine medikamentöse Therapie zur symptomatischen Therapie von Sehstörungen. Zur besseren Nutzung des vorhandenen Sehvermögens findet zumeist eine Versorgung mit Hilfsmitteln statt: Dies schließt vergrößernde optische und elektronische Seh- und Lesehilfen (z.B. optische und elektronische Lupen, Lupenbrillen), Leseleuchten und Lesesprechsysteme (z.B. Kamera- und Scanner-basierte Systeme), spezielle Alltagshilfen, spezielle Hörbuch-Abspielgeräte und tastbare Hilfsmittel ein (Kraker und Chen 2023). Bei der Anpassung der optischen Hilfsmittel ist eventuell eine Korrektur bereits bestehender Fehlsichtigkeit notwendig. Dazu sollte niedrigschwellig die Überweisung in die spezialisierte Ophthalmologie und / oder Optometrie erfolgen.

Zur symptomatischen Therapie von Blendempfindlichkeit ist das Tragen polarisierender Sonnenbrillen (oder mit Kantenfilter) mit UV-Schutz, das Vermeiden von Triggerfaktoren (z.B. Blick in direktes Sonnenlicht oder Blitzlicht) und das Dimmen elektronischer Geräte zu empfehlen. Farbsehstörungen und Pulfrich-Effekt führen bei Menschen mit MS nur selten zu alltagsrelevanten Einschränkungen. Bei Bedarf kann hier jedoch eine Versorgung mit Brillen für Farbenblinde oder mit einseitig getönten Gläsern auf der Seite mit besserer Funktion bei Pulfrich-Effekt erfolgen (Farr et al. 2018).

Empfehlung E38 **(starker Konsens)**: Bei alltagsrelevanter Seheinschränkung sollten in enger Zusammenarbeit mit der spezialisierten Ophthalmologie und Optometrie eine adäquate Hilfsmittelversorgung stattfinden sowie eine Vermittlung an eine lokale Beratungsstelle für Menschen mit Sehbehinderung erfolgen.

Geprüft 2025

E.12 Schmerzen

Definition und Bedeutung

Schmerzen und Sensibilitätsstörungen sind bei der MS ein häufiges Symptom, dessen Prävalenz mit bis zu 80 % angegeben wird (Foley et al. 2013; Rodrigues et al. 2023). Die epidemiologischen Daten streuen jedoch erheblich, da die publizierten Studien in den Definitionen von „Schmerz“ (z. B. muskuloskelettaler Schmerz / neuropathischer Schmerz / jeglicher Schmerz) und „Prävalenz“ (Dauer und Zeitpunkt von Schmerzen, z. B. aktuell / jemals / immer) und in der Selektion Betroffener (z. B. monozentrisch versus multizentrisch; Verlaufsform, Schwere und Dauer der MS) oft sehr deutliche Unterschiede aufweisen.

Ätiologisch sind bei der MS nozizeptive und neuropathische Schmerzen zu differenzieren (Truini et al. 2013). *Klinisch-phänomenologisch* lassen sich Schmerzen und sensorische Störungen bei der MS unterscheiden in (O'Connor et al. 2008; Pöllmann und Feneberg 2008):

- zentrale neuropathische Schmerzen oder Missempfindungen, kontinuierlich oder intermittierend, deren Ursache in erster Linie in der Grunderkrankung selbst zu suchen ist (Läsionen im somatosensorischen System), z. B. Extremitätenschmerzen, Trigeminusneuralgie, Lhermitte-Zeichen, Augenbewegungsschmerz bei Optikusneuritis
- muskuloskelettale Schmerzen, bei denen entweder eine primäre (z. B. Spastik, schmerzhafte tonische Spasmen) oder eine überwiegend sekundäre oder reaktive Genese (z. B. Rückenschmerzen) anzunehmen ist
- Schmerzen mit ätiologisch unklarem Zusammenhang (z. B. Kopfschmerzerkrankungen)
- Schmerzen als Nebenwirkung der verlaufsmodifizierenden Therapien der MS

Im Vergleich zur nicht an einer MS erkrankten Bevölkerung sind Schmerzen bei MS-Erkrankten häufiger (Jones et al. 2008) und stärker (Svendsen et al. 2003). Zum Zeitpunkt, an dem die Diagnose einer MS erstmals gestellt wird, beträgt die Punktprävalenz von Schmerzen (jeglicher Art) bereits ca. 20 % (O'Connor et al. 2008). Dauer, Schwere und Verlauf der MS (höherer EDSS und chronisch progrediente Formen) sind wahrscheinliche Risikofaktoren für das Auftreten von Schmerzen (Solaro et al. 2004). Die Prävalenz von neuropathischen Schmerzen ist dabei zu Krankheitsbeginn eher niedrig und nicht nur mit dem EDSS, sondern auch mit der Ausprägung von Fatigue und depressiven Symptomen assoziiert (Heitmann et al. 2016; Heitmann et al. 2020).

Schmerzen bei MS haben einen erheblichen negativen Einfluss auf die Lebensqualität (Svendsen et al. 2005). Zudem besteht therapeutischer Nachholbedarf – Schmerzen oder sensible Missempfindungen bei MS werden von ärztlicher Seite häufig nicht beachtet bzw. nicht ausreichend therapiert (Svendsen et al. 2005; Flachenecker et al. 2008).

Bei der NMOSD sind neuropathische Schmerzen sehr häufig (Ayzenberg et al. 2021; Fujihara et al. 2021) und mitunter ein führendes Symptom, das die klinische Abgrenzung der NMOSD von der MS mit ermöglicht.

Notwendige Diagnostik

Anamnese, Screening- und Ratingtools für die Erfassung chronischer Schmerzen, z. B. *Brief Pain Inventory* (BPI), *Visuelle Analogskala (VAS)*, *PainDETECT®* (Gürkan und Gürkan 2018).

Therapieziele

Linderung der Schmerzen bzw. unangenehmen sensorischen Missempfindungen, Verbesserung von Lebensqualität sowie Teilhabe und Therapieadhärenz.

Therapie

Studien, die explizit die Behandlung von Schmerzen bei MS untersuchen und dabei den heutigen Anforderungen an kontrollierte randomisierte Studien genügen, liegen kaum vor. Die vorhandene Evidenz lässt jedoch den Schluss zu, dass sich die Therapie von Schmerzen bei der MS an den Empfehlungen zur Therapie von Schmerzen im Allgemeinen orientieren kann (Solaro et al. 2010; Shkodina et al. 2024).

Empfehlung E39 **(starker Konsens)**: Die Therapie von Schmerzen bei der MS soll sich am WHO-Stufenschema der Schmerztherapie, der *Nationalen Versorgungsleitlinie Nicht-spezifischer Kreuzschmerz*[38] und an der Leitlinie *Diagnose und nicht interventionelle Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen*[39] der DGN orientieren.

Geprüft 2025

Die Verträglichkeit der in der Therapie neuropathischer Schmerzen häufig verwendeten Medikamente ist bei MS-Betroffenen jedoch häufig schlechter. Natriumkanalblocker (insbesondere Carbamazepin) haben bei der MS nur eine sehr geringe therapeutische Breite. Es kann daher schon bei niedrigen Dosierungen zu einer Verschlechterung der neurologischen Funktionen kommen, die sogar mit einem Schub verwechselt werden kann (Ramsaransing et al. 2000; Solaro et al. 2005).

Die bei der MS häufige Trigeminusneuralgie (Houshi et al. 2022) wird nach der aktuellen IHS-Klassifikation als sekundäre Trigeminusneuralgie von der klassischen Trigeminusneuralgie unterschieden; die therapeutischen Optionen sind jedoch im Wesentlichen die gleichen (s. a. Kapitel E.17 *Paroxysmale Symptome* dieser Leitlinie).

Einen Sonderfall stellt die Therapie von spastikbedingten Schmerzen dar, da in großen und methodisch hochwertigen Studien zur Therapie der Spastik auch der Schmerz häufig als sekundärer Endpunkt betrachtet wurde und eine Wirksamkeit gezeigt werden konnte. Auch für Cannabinoide ist eine Wirksamkeit allenfalls für die Spastik anzunehmen und die Daten für eine primäre Wirkung auf neuropathische Schmerzen unklar (Filippini et al. 2022). Auch in einer rezenten dänischen Studie konnte eine Wirksamkeit von Cannabinoiden auf Spastik oder neuropathische Schmerzen bei Menschen mit MS nicht bewiesen werden (Hansen et al. 2023).

[38] Bundesärztekammer et al. 2017 (in Überarbeitung)
[39] Schlereth et al. 2019

Empfehlung E40 **(starker Konsens)**: Die Therapie spastikbedingter Schmerzen bei der MS soll sich an den Leitlinienempfehlungen zur Therapie der Spastik in dieser Leitlinie orientieren.

Geprüft 2025

Kopfschmerzerkrankungen, insbesondere die Migräne, treten bei der MS wahrscheinlich vermehrt auf (Gebhardt et al. 2022), mitunter auch als Folge der Immuntherapie (Pereira et al. 2022). Die Therapie der Kopfschmerzen bei MS-Patientinnen und -Patienten unterscheidet sich jedoch im Wesentlichen nicht von der allgemeinen Kopfschmerztherapie (Husain et al. 2018).

Empfehlung E41 **(starker Konsens)**: Die Therapie von Kopfschmerzen bei der MS (Akuttherapie und Prophylaxe) soll sich an den DGN-Leitlinien *Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne*[40] *und Diagnostik und Therapie des Kopfschmerzes vom Spannungstyp*[41] orientieren.

Geprüft 2025

Auch nicht-medikamentöse Therapieverfahren wirken sich auf vielfältige Weise bei der MS auf das Symptom Schmerz aus (Hadoush et al. 2022) und sollten daher Teil des therapeutischen Konzeptes sein.

E.13 Dysarthrie / Dysarthrophonie

Definition und Bedeutung

Eine Dysarthrie (Störung der Artikulation durch Paresen und gestörte Koordination der Sprechmuskulatur) bzw. eine Dysarthrophonie (zusätzliche Störung der für das Sprechen erforderlichen Funktionssysteme Atmung, Resonanz und Phonation) führen zu einer oft ausgeprägten Beeinträchtigung der Kommunikationsfähigkeit – bis hin zur Unverständlichkeit und damit erheblichen Einschränkung psychosozialer Kontakte (Plotas et al. 2023). Abzugrenzen ist die paroxysmale Dysarthrie (s. Kapitel E.17 *Paroxysmale Symptome* dieser Leitlinie).

Notwendige Diagnostik

Diese erfolgt im Rahmen einer logopädischen und ggf. phoniatrischen Untersuchung entsprechend der Leitlinie „Neurogene Sprechstörungen (Dysarthrien)“ der DGN

[40] Diener et al. 2025
[41] Neeb et al. 2023

(Ackermann et al. 2018, Gültigkeit 2023 abgelaufen): Feststellung des individuellen Profils und Schweregrades der Sprechstörung sowie des Ausmaßes von Behandlungsbedürftigkeit und –fähigkeit, Anamnese, Inspektion der am Sprechen beteiligten Bewegungsabläufe, auditive Beurteilung lautsprachlicher Äußerungen.

Therapie

Es kommen insbesondere

- Übungsbehandlungen
- Kompensationsstrategien
- die Versorgung mit Kommunikationshilfsmitteln (bis hin zu elektronischen Kommunikationshilfen – bei entsprechenden kognitiven Fähigkeiten)
- – seltener – medikamentöse und chirurgische Maßnahmen

in Betracht.

Empfehlung E42 **(starker Konsens)**: Logopädische Diagnostik und individuelle Therapie sollen entsprechend der DGN-Leitlinie *Neurogene Sprechstörungen (Dysarthrien)*[42] erfolgen.

Geprüft 2025

Evidenzbasierte Empfehlungen zu einzelnen Therapien sind aufgrund der begrenzten Studienlage nicht möglich. In einer randomisierten kontrollierten Studie wurden 44 MS-Betroffene mit Hypophonie entweder mittels *Lee-Silverman-Voice-Training* (Gruppe 1, *LSVT-LOUD®*, s. auch DGN-Leitlinie *Idiopathisches Parkinsonsyndrom* (Höglinger et al. 2023)) oder einer konventionellen Therapie (Gruppe 2), jeweils vier Wochen mit je vier Behandlungen à 45 min. pro Woche, behandelt. Bei der letzten Kontrolluntersuchung 15 Monate nach Therapieende wurden in Gruppe 1 gegenüber Gruppe 2 beim Reden (Monologe) sowie bei Stimmgebung und Satzsprechen signifikant bessere Werte erzielt. 43,7% der Gruppe 1 und 10% der Gruppe 2 erreichten eine vollständige Wiederherstellung ihrer Stimmintensität (Crispiatico et al. 2022).

Empfehlung E43 **(Konsens)**: Bei vorherrschender Hypophonie sollte eine intensivierte logopädische Therapie wie z.B. das Lee-Silverman-Voice-Training entsprechend der geltenden Empfehlungen beim idiopathischen Parkinson-Syndrom[43] erfolgen.

Geprüft 2025

[42] Ackermann et al. 2018

[43] LSVT®; Höglinger G, Trenkwalder C. et al. Parkinson-Krankheit, S2k-Leitlinie, 2023, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.

Für eine medikamentöse Therapie mit Fampridin (2 x 10 mg/d) liegen wenige Daten vor: In einer nicht plazebokontrollierten offenen Studie (n = 50) besserte sich die Wortflüssigkeit bei 40 % der Behandelten (auch bei solchen ohne Besserung der Gangparameter) (Magnin et al. 2015); bei drei Betroffenen mit einer schweren MS-bedingten Dysarthrie konnte damit die Kommunikationsfähigkeit verbessert werden (Schmidt et al. 2013).

Empfehlung E44 **(starker Konsens)**: Bei ausgeprägter Dysarthrie und unzureichender Besserung durch Logopädie kann ein Behandlungsversuch mit Fampridin[44] erwogen werden.

Geprüft 2025

Empfehlung E45 **(starker Konsens)**: Falls durch Übungsbehandlung und medikamentöse Therapie keine alltagstaugliche Kommunikationsfähigkeit zu erzielen ist, sollte eine Versorgung mit Kommunikationsmitteln einschließlich elektronischer Hilfen (mit intensiver Unterweisung in deren Gebrauch) erfolgen.

Geprüft 2025

E.14 Dysphagie

Definition und Bedeutung

Die neurogene Dysphagie betrifft ganz überwiegend die orale und / oder pharyngeale Phase des Schluckakts. Schwerwiegende Komplikationen sind Dehydratation, Malnutrition, Aspiration mit ggf. vital bedrohlicher Aspirationspneumonie, gelegentlich auch nach einer „stillen“ Aspiration durch reduzierte pharyngeale Sensibilität (reflektorisches Abhusten fehlt), außerdem Verlust des Ess- und Trinkgenusses, soziale Isolation, Beeinträchtigung der Selbstversorgung und der Lebensqualität. Die Prävalenz nimmt mit steigendem EDSS sowie zunehmender Krankheitsdauer zu und ist insbesondere bei Hirnstammläsionen hoch (Solaro et al. 2013; Mirmosayyeb et al. 2023).

Notwendige Diagnostik

Leichtere Schluckstörungen werden von den Betroffenen oft nicht wahrgenommen. Daher geben sie erste Schluckbeschwerden zumeist erst bei fortgeschrittener Dysphagie an, und diese Symptome müssen neurologischerseits aktiv erfragt werden (Printza et al. 2020): Verschlucken, Hypersalivation, nasale Regurgitation, „feuchte“ Stimme nach dem

[44] Off-label Use

Schlucken, wiederholte Notwendigkeit zum Schlucken zur Entleerung des Pharynx, Veränderung der Kopfhaltung beim Schlucken, Steckenbleiben von Nahrung in Hals und Rachen, Husten und Erstickungsanfälle bei der Nahrungsaufnahme, verminderte Nahrungs- oder Trinkmengen, vormalige Fieberschübe oder Pneumonien. Liegen entsprechende Symptome vor, wird eine logopädische Diagnostik gemäß der DGN-Leitlinie *Neurogene Dysphagie* eingeleitet (insbesondere klinische Untersuchung, Wasserschlucktest, Video-Pharyngo-Laryngoskopie / *Flexible Endoskopic Evaluation of Swallowing* (FEES), ggf. weitere) (Dziewas et al. 2020).

Empfehlung E46 **(Konsens)**: Insbesondere bei zunehmendem EDSS sollen die oben genannten Dysphagie-Symptome einzeln und *aktiv* abgefragt werden. Bei Bejahung soll eine Dysphagie-Diagnostik (Logopädie, FEES) gemäß der DGN-Leitlinie *Neurogene Dysphagie*[45] erfolgen.

Geprüft 2025

Therapie

Trotz eingeschränkter MS-spezifischer Evidenz sind funktionelle Übungsbehandlungen und Verhaltensanweisungen (aufrechte Position, keine Ablenkung, kein gleichzeitiges Sprechen, langsames Essen und Trinken, u. a.) ebenso wie die Versorgung mit Hilfsmitteln (z. B. geeignetes Besteck und Trinkgefäße) und der Einsatz geeigneter Kostformen, vor allem die Konsistenz von Speisen und Flüssigkeiten betreffend, wesentliche Teile der Schlucktherapie.

In therapieresistenten Fällen werden außerdem nasoenterale und perkutane gastrale / jejunale Ernährungssonden sowie – als *ultima ratio* – die Tracheotomie mit geblockter Trachealkanüle eingesetzt.

Empfehlung E47 **(starker Konsens)**: Bei Bestätigung der Dysphagie soll eine Schlucktherapie gemäß der Leitlinie *Neurogene Dysphagie*[45] der DGN erfolgen.

Geprüft 2025

Auch medikamentöse Maßnahmen sowie Elektrostimulationstechniken wurden untersucht. So konnte in einer offenen, nicht kontrollierten Studie bei 14 MS-Betroffenen mit schwerer Dysphagie für flüssige und feste Speisen mittels Botulinumtoxin-A-Injektion in den M. cricopharyngeus bds.– nach erfolgloser funktioneller Schlucktherapie – bei 10 Behandelten die Dysphagie vollständig beseitigt, bei den restlichen verbessert werden. Alle Patientinnen und Patienten konnten nach

[45] Dziewas et al. 2020

dieser Therapie wieder selbstständig schlucken – im Durchschnitt über 18 Wochen (Restivo et al. 2011). Auch konnte in einer kontrollierten Pilotstudie (n=20) mit einer schweren Dysphagie für flüssige und feste Konsistenzen durch eine pharyngeale Elektrostimulation (10 Pat. Verum-Stimulation, 10 Pat. Sham-Stimulation) eine signifikante Verbesserung der Dysphagie-Parameter in der Verumgruppe über ca. vier Wochen erreicht und durch Wiederholung der Therapie reproduziert werden (Restivo et al. 2013). In einer nicht kontrollierten Studie mit 25 MS-Patientinnen und Patienten wurde die Dysphagie bei 15 Betroffenen nach Elektrostimulation ebenfalls deutlich gebessert (Bogaardt et al. 2009).

E.15 Depression

Definition und Bedeutung

Die Definition depressiver Störungen bei MS ist analog zu derjenigen der *Nationalen VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression* (S3-Leitlinie) (Bundesärztekammer et al. 2022) und umfasst als Leitsymptome gedrückte Stimmung, Interessenverlust und Antriebsmangel. Bei der MS sind atypische Symptome der Depression wie Gewichtszunahme und Irritabilität häufiger (Rodgers et al. 2021). Depressive Störungen beeinträchtigen die Lebensqualität, Aktivität und Teilhabe zumeist erheblich und sind bei MS mit einem erhöhten Suizidrisiko assoziiert (Shen et al. 2019, Erlangsen 2020).

Die Wahrscheinlichkeit einer schweren Depression im Krankheitsverlauf liegt bei bis zu 60 % (Solaro et al. 2018), deutlich seltener sind bipolare Störungen (Joseph et al. 2021). Komorbide depressive Erkrankungen sind mit erhöhtem Grad an Krankheitsaktivität, Schub- und Progressionsrisiko assoziiert (Salter et al. 2024) sowie einem erhöhten allgemeinen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko, u.a. aufgrund von Suiziden (Marrie et al. 2018) und kardiovaskulären Ereignissen (Palladino et al. 2021).

Depressionen bei MS können Ausdruck einer Anpassungsstörung an die chronische Erkrankung sein, aber die pathophysiologischen Prozesse der MS im Gehirn können depressive Symptome auch auslösen. Daten des schwedischen MS-Registers zeigen darüber hinaus, dass MS-Betroffene mit einer Interferon-Behandlung häufiger unter einer Depression litten als solche unter anderen Immuntherapeutika (insbesondere Rituximab) und häufiger die Behandlung mit einem Interferon abbrachen oder eine Therapie mit Antidepressiva begannen (Longinetti et al. 2022).

Notwendige Diagnostik

Eine Depression wird nach DSM-5 und ICD-10 bzw. ICD-11 diagnostiziert (*Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression* (Bundesärztekammer et al. 2022). Der Schweregrad kann mittels ICD-10 / 11 sowie verschiedener Skalen beurteilt werden. Hierzu stehen z.B. Selbstbeurteilungsverfahren zur Verfügung, die zum Teil auch bereits speziell für die MS validiert wurden (*Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS),

Center of Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D), *Beck Depressions Inventar II;* Übersicht bei Hind et al. 2016). Dabei muss berücksichtigt werden, dass einige MS-Symptome schwer von den somatischen Beschwerden bei der Depression differenziert werden können, wie beispielswiese Fatigue oder Schlafstörungen.

Empfehlung E48 **(starker Konsens)**: Differenzialdiagnostisch sollen Anpassungsstörungen sowie eine MS-bedingte Fatigue von einer depressiven Störung abgegrenzt werden.

Geprüft 2025

Therapie

Die Behandlungsmöglichkeiten einer Depression bei MS-Patientinnen und -Patienten unterscheiden sich grundsätzlich nicht von der Therapie einer primären Depression. Sie beinhalten vor allem (*Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression*, Bundesärztekammer et al. 2022):

- Beratungen und stützende Gespräche
- medikamentöse Therapien
- verhaltens- und psychotherapeutische Ansätze
- psychosoziale Therapien wie Ergotherapie, Soziotherapie
- Sport und definierte Bewegungstherapien

Beratungen und stützende Gespräche können bei geringer Ausprägung einer Depression – im Sinne niedrigschwelliger Angebote – durch Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter von Selbsthilfegruppen erfolgen. Bei mittelgradiger bis schwerer Depression sollte eine spezifische psychiatrische / psychologische Behandlung entsprechend den Empfehlungen der *Nationalen Versorgungsleitlinie Unipolare Depression* (Bundesärztekammer et al. 2022) erfolgen.

Diese Empfehlungen werden durch ein systematisches Review zur Wirksamkeit therapeutischer Interventionen bei MS-Patientinnen und -Patienten mit depressiver Störung gestützt (Fiest et al. 2016). Die meisten MS-spezifischen Studien zur Depressionstherapie liegen zu behavioralen Therapien vor, hier zu verhaltens- und anderen psychotherapeutischen Ansätzen, aber auch zu verschiedenen Formen definierter Bewegungstherapien und Sport.

Vor allem die kognitive Verhaltenstherapie (kann auch telefonisch oder virtuell, z.B. als DiGA, angeboten werden) ist bislang gut untersucht (Übersicht bei Han et al. 2022). Hier konnte kürzlich in der bislang größten kontrollierten multinationalen Studie mit 279 Patientinnen und Patienten der Nutzen einer MS-spezifischen digitalen Intervention („amiria“) gezeigt werden (Gold et al. 2023). Aber auch die nicht MS-spezifische Version

der zugelassenen DiGA „deprexis“ konnte in einer Phase-2 Studie Wirksamkeit zeigen (Fischer et al. 2015). Auch Achtsamkeitstraining hat sich als wirksam gegen depressive Symptome gezeigt (Übersicht bei Han 2022).

Sportliche Aktivität und körperliche Bewegung sind hilfreich, wie verschiedene Übersichten zeigen (Dalgas et al. 2015; Dauwan et al. 2021).

Ergotherapie wird vor allem in Bezug auf den Erhalt oder die Verbesserung der psychosozialen Funktionsfähigkeit und die Teilhabe am gesellschaftlichen und am Arbeitsleben empfohlen (Nationalen Versorgungsleitlinie Unipolare Depression 2022).

Antidepressiva sind vermutlich wirksam in der Behandlung und Prävention der Depression bei MS (Köhler-Forsberg et al. 2023). Zur Pharmakotherapie depressiver Störungen bei MS liegen aber nur zwei randomisierte, plazebo-kontrollierte Studien zu Paroxetin und Desipramin mit sehr kleinen Fallzahlen vor (Koch et al. 2011).

Insgesamt ist vermutlich die Kombination von behavioralen und medikamentösen Ansätzen am wirksamsten. Die Wahl eines Antidepressivums kann sich an Begleitsymptomen wie Insomnie, Sexualfunktionsstörungen, neuropathische Schmerzen, Blasenfunktionsstörungen (NLUTD) orientieren (s. entsprechende Kapitel dieser Leitlinie) (Nathoo und Mackie 2017).

Empfehlung E49 **(starker Konsens)**: Bei der Behandlung einer depressiven Störung bei MS sollten kognitive-verhaltenstherapeutische Maßnahmen (auch als DiGA), Achtsamkeitstrainings und bewegungstherapeutische Maßnahmen sowie Antidepressiva idealerweise kombiniert eingesetzt werden.

Geprüft 2025

E.16 Schlafstörungen und Restless-Legs-Syndrom

Definition und Bedeutung

Die Prävalenz von Schlafstörungen bei MS ist hoch und wird von MS-Betroffenen mit etwa 60% angegeben (Sakkas et al. 2019). Sie liegt bei Einschluss von Schlaflabor-Befunden aber wohl niedriger (u.a. Cederberg et al. 2022; Zhang et al. 2023). Häufige Schlafstörungen bei MS (Sakkas et al. 2019) sind

- Insomnie mit Einschlafproblemen, Durchschlafstörungen, Früherwachen oder nicht-erholsamem Schlaf (40-50%)
- Schlafbezogene Bewegungsstörungen, insbesondere das Restless-Legs-Syndrom (RLS, etwa 20%) sowie die periodischen Bewegungsstörungen der Extremitäten (PLMD), deren Häufigkeit unklar ist (Becker et al. 2024). Diesbezüglich sei erwähnt, dass MS-Betroffene mit RLS nicht selten auch an PLMD leiden.

- Schlafbezogene Atemstörungen: obstruktive, zentrale oder gemischte Schlafapnoe; Hypoventilationssyndrom. Deren Prävalenz wird zwischen 4 und 58% angegeben.
- Erkrankungen des zirkadianen Rhythmus ("biologische Uhr"). Genauere Angaben zur Prävalenz sind nicht vorhanden.
- Weitere Erkrankungen, z.B. Narkolepsie, Hypersomnie, REM-Schlaf-Verhaltensstörung, Nykturie bei NLUTD (Braley et al. 2015).

Je nach Art der Schlafstörung ergeben sich vielfältige Beeinträchtigungen: Tagesmüdigkeit, Zunahme einer vorbestehenden Fatigue, Verringerung der Schlafqualität, Abnahme funktioneller Kapazitäten, physischer Aktivitäten oder kognitiver Fähigkeiten, häufigerer sitzender Tagesverlauf, Einschränkungen in sozialem Leben und / oder Beruf, Zunahme des Sturzrisikos, Depression (Sakkas et al. 2019).

Notwendige Diagnostik

Aktive Nachfrage nach Schlafstörungen, bei Bejahung Schlafanamnese (inkl. Medikamentenliste), Fremdanamnese (Schlafpartner), gezielte Fragen nach Teilsymptomen von RLS / PLMD, Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit (*Epsworth Sleepiness Skala*), Polysomnographie (weitere Angaben s. DGN S2k-Leitlinie *Insomnie bei neurologischen Erkrankungen* (Mayer et al. 2020).

Therapie

Voraussetzung ist die Klassifizierung der vorliegenden Schlafstörung. Zur Therapie stehen gegenwärtig mehrere DGN-Leitlinien (ohne Fokus auf Menschen mit MS) sowie vereinzelte, zumeist kleinere Therapiestudien (RCTs) mit MS-Patienten zur Verfügung. Bei einigen dieser Studien ist die genaue Art der Schlafstörung nicht genannt, diese Studien werden im Folgenden nicht berücksichtigt.

Bei Insomnien führten kontrollierte Studien mit achtsamkeitsbasierter Therapie (n=33 (Siengsukon et al. 2020) bzw. n= 53 (Guarnaccia et al. 2023)), körperlichem Training (Extremitäten- und Atemtherapie, n=24 (Grubic Kezele et al. 2023), einer telefonischen kognitiven Verhaltenstherapie und emotionsfokussierten Psychotherapie depressiver Menschen mit MS (n=127 (Baron et al. 2011)) zu einer Verbesserung der Schlafstörung und der Lebensqualität sowie einer Verringerung der begleitenden („sekundären") Fatigue. Auch die Therapie mit Melatonin bis 3 mg / d erwies sich als wirksam (n=30 (Hsu et al. 2021)).

Bei schlafbezogenen Bewegungsstörungen (RLS, PLMD) waren sowohl eine strukturierte Verhaltensänderung der eigenen physischen Aktivitäten (RCT crossover, n=15, (Cederberg und Motl 2021)) als auch regelmäßiges Video-basiertes körperliches Training (RCT, n=26, Exergaming (Ozdogar et al. 2023)) wirksam.

Bei obstruktiver Schlafapnoe konnte auch bei MS-Betroffenen ein positiver Effekt des kontinuierlichen positiven Atemdrucks (CPAP, Schlafmaske) nachgewiesen werden (n=34 (Khadadah et al. 2022; n=28 (Mazerolle et al. 2024)).

Für andere Arten von Schlafstörungen bei MS liegen derzeit keine Therapiestudien vor. Lediglich bei Schlafstörungen in Folge einer Nykturie bei NLUTD wird auf die gezielte urologische Therapie verwiesen (Braley et al. 2015).

Empfehlung E50 **(Konsens)**: Schlafstörungen sollen neurologischerseits gezielt erfragt und bei Bejahung die entsprechende Diagnostik durchgeführt werden (Schlafanamnese, Medikamente, Befragung des Schlafpartners, Fragen nach Teilsymptomen von RLS / PLMD, *Epsworth Sleepiness Skala*, ggf. Polysomnographie), um die Schlafstörung diagnostisch eindeutig einzuordnen.

Geprüft 2025

Empfehlung E51 **(starker Konsens)**: Bei Insomnien soll nach den Empfehlungen der DGN-Leitlinie *Insomnie bei neurologischen Erkrankungen*[46] behandelt werden. Insbesondere kognitive Verhaltenstherapie und Melatonin können therapeutisch erwogen werden. MS-Betroffene sollen zu den positiven Effekten regelmäßiger körperlicher Aktivität beraten werden. Bei gleichzeitiger Depression sollte ein schlafförderndes Antidepressivum gegeben werden.

Geprüft 2025

Empfehlung E52 **(Konsens)**: Bei Schlafstörungen im Rahmen von RLS oder PLMD soll nach der DGN-Leitlinie *Restless-Legs-Syndrom*[47] behandelt werden. Darüberhinaus sollte eine strukturierte Verhaltensänderung der eigenen physischen Aktivitäten oder regelmäßiges Video-basiertes körperliches Training empfohlen werden.

Geprüft 2025

[46] Mayer et al. 2020
[47] Heidbreder, Trenkwalder et al. 2022

Empfehlung E53 **(starker Konsens)**: Bei Symptomen einer obstruktiven Schlafapnoe soll die Vorstellung bei einem / einer Arzt / Ärztin für Schlafmedizin / Pulmologie zur Klärung der Indikation einer CPAP-Beatmung (Schlafmaske) erfolgen.

Geprüft 2025

E.17 Paroxysmale Symptome

Definition und Bedeutung

Paroxysmale Symptome äußern sich in kurzen, Sekunden bis mehrere Minuten, selten länger andauernden stereotypen, zumeist schmerzhaften Symptomen: Neuralgien (v.a. Trigeminusneuralgie (TN)), Parästhesien, Lhermitte-Zeichen, tonische Spasmen (Hirnstammanfälle), Dysarthrie, Myoklonien, Uhthoff-Phänomen u.a. (Freiha et al. 2020). Sie treten entweder spontan auf oder werden durch sensorische Reize, Bewegung, Lageänderung oder Hyperventilation getriggert. Ihre Frequenz liegt zwischen einigen wenigen bis zu mehreren hundert Ereignissen pro Tag. Je nach Art des Symptoms entstehen leichte bis erhebliche funktionelle Beeinträchtigungen.

Die Häufigkeit paroxysmaler Symptome im Krankheitsverlauf einer MS liegt bei bis zu 17% (Freiha et al. 2020), die Prävalenz der TN bei etwa 3,5 % (Houshi et al. 2022). Bei ca. 1 % aller MS-Patientinnen und Patienten sind paroxysmale Symptome die Erstmanifestation (Bsteh et al. 2017).

Notwendige Diagnostik

Genaue Anamnese und Symptombeschreibung, klinische Untersuchung; ggf. EEG, ggf. Tagebuch.

Therapie

Die Behandlung paroxysmaler Symptome erfolgt medikamentös und ist insbesondere bei der Trigeminusneuralgie fast immer erforderlich, bei anderen Symptomen mit geringerer Ausprägung häufig jedoch nicht. Patientinnen und Patienten sollten über den Unterschied zu MS-Schüben informiert werden. Beim Auftreten im Rahmen eines MS-Schubs erfolgt primär die akute Schubbehandlung. Beim Auftreten als Uhthoff-Phänomen sind kühlende Maßnahmen wie kalte Getränke / Bäder oder Kühlkleidung (Stella et al. 2020) wirksam.

Trigeminusneuralgie: Zur Behandlung stehen Carbamazepin (on-label), Oxcarbazepin, Lamotrigin, Pregabalin, Gabapentin und Topiramat (alle off-label) zur Verfügung. Details können der aktuellen DGN-Leitlinie *Diagnose und Therapie der Trigeminusneuralgie* entnommen werden (Goßrau et al. 2023). In einer retrospektiven Studie mit 53

Patienten (primäre TN: n=22; MS-bedingte TN: n=31) erwies sich auch eine Behandlung mit Botulinumtoxin-A als wirksam (50% Schmerzlinderung bei 52% der Patienten mit primärer TN sowie bei 45% der Patienten mit MS-bedingter TN (Asan et al. 2022)).

Vor allem im längeren Verlauf einer MS werden nicht selten Kombinationstherapien erforderlich, z.B. Carbamazepin plus Lamotrigin (Sindrup et al. 2002). Zu weiteren sinnvollen Kombinationstherapien bei TN siehe ebenfalls die DGN-Leitlinie *Diagnose und Therapie der Trigeminusneuralgie* (Goßrau et al. 2023). Carbamazepin kann zu einer Zunahme bereits bestehender MS-Symptome führen (Ramsaransing et al. 2000). Eine Trigeminusneuralgie sowie weitere paroxysmale Symptome können durch die gleichzeitige Gabe von Fampridin aktiviert werden (Birnbaum et al. 2014; Thaera et al. 2014).

Empfehlung E54 **(starker Konsens)**: Die Therapie der Trigeminusneuralgie soll mit Carbamazepin oder anderen Antikonvulsiva, zunächst als Monotherapie, bei unzureichender Wirkung auch in Kombination erfolgen. Bei Carbamazepin ist als potentielle Nebenwirkung die Verschlechterung anderer MS-Symptome zu beachten.
Geprüft 2025

Empfehlung E55 **(starker Konsens)**: Bei weiter therapieresistenter Trigeminusneuralgie kann ein Versuch mit Botulinumtoxin A oder Misoprostol erfolgen[48].

Geprüft 2025

Invasive Therapien sind lediglich bei der medikamentös therapierefraktären Trigeminusneuralgie angezeigt. Als operative Interventionen stehen perkutane Verfahren (Thermokoagulation des N. trigeminus im Ganglion Gasseri, Glyzerolinstillation in das Cavum Meckeli / Glyzerinrhizolyse, Ballonkompression), die stereotaktische Radiochirurgie und die mikrochirurgische Rhizotomie zur Verfügung. Die Ergebnisse dieser Interventionen sind bei MS-Patientinnen und -Patienten schlechter als bei der idiopathischen Trigeminusneuralgie. Bei 50 % der Operierten kam es innerhalb von zwei Jahren zu einem Rezidiv, sodass weitere Operationen erforderlich wurden (Zakrzewska et al. 2018). Auch die mikrovaskuläre Dekompression nach Janetta wird – vor allem bei eindeutigem Gefäß-Nervenkontakt – durchgeführt, hat aber in der Regel ebenfalls schlechtere Ergebnisse als bei Betroffenen mit TN, aber ohne MS (Montano et al. 2020; Paulo et al. 2020).

[48] jeweils off-label Use

Empfehlung E56 **(starker Konsens)**: Bei medikamentös therapieresistenter Trigeminusneuralgie können perkutane operative Verfahren oder die Radiochirurgie, bei eindeutigem Gefäß-Nervenkontakt die mikrovaskuläre Dekompression erwogen werden.

Geprüft 2025

Weitere paroxysmale Symptome

Bislang wurden nur wenige unkontrollierte Studien bei unterschiedlichen schmerzhaften paroxysmalen Symptomen publiziert. Hierin konnten mit Carbamazepin (Espir et al. 1970), Gabapentin (Yetimalar et al. 2004), Pregabalin (Solaro et al. 2009) und Oxcarbazepin (Solaro et al. 2007) sowie auch Mexiletin und Lidocain (Sakurai et al. 1999) jeweils die Attackenfrequenz und die Schmerzintensität reduziert werden.

Studien zu ausschließlich *tonischen Spasmen (paroxysmale Dystonie / Hirnstammanfälle)* fehlen. Üblicherweise werden, wie bei der Trigeminusneuralgie, Antiepileptika eingesetzt, u. a. Carbamazepin und Levetiracetam (Ciampi et al. 2017), aber auch Acetazolamid (u. a. Hsieh et al. 2013). Eine Behandlung der *paroxysmalen Dysarthrie* mit Carbamazepin ist erfahrungsgemäß erfolgreich (Expertinnen- / Expertenmeinung); auch mit Lamotrigin und Levetiracetam sind positive Verläufe publiziert (z.B. Goodwin et al. 2016).

Empfehlung E57 **(Konsens)**: Bei anderen schmerzhaften paroxysmalen Symptomen sollen die genannten Antikonvulsiva ebenfalls eingesetzt werden.

- 1. Wahl: Carbamazepin / Oxcarbazepin
- 2. Wahl: Levetiracetam, Gabapentin, Pregabalin, Lamotrigin

Geprüft 2025

E.18 Epileptische Anfälle

Definition und Bedeutung

Epileptische Anfälle jeder Art treten bei Menschen mit MS etwa doppelt so häufig auf wie in der Normalbevölkerung, auch als Initialsymptom der Erkrankung sowie während eines MS-Schubs. Risikofaktoren sind Krankheitsprogression, längere Krankheitsdauer, Zunahme von Behinderung, intrakortikale Läsionen und Hirnatrophie (Pozzilli et al. 2024). Differenzialdiagnostisch müssen paroxysmale Symptome abgegrenzt werden, insbesondere paroxysmale Dystonien. Hinsichtlich der Diagnostik und rechtlicher Fragen

sei auf die S2k-Leitlinie *Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter* der DGN verwiesen (Holtkamp et al. 2023).

Therapie

Tritt ein epileptischer Anfall im Rahmen eines MS-Schubes auf, ist die alleinige Schubtherapie mit Methylprednisolon i. v. zumeist ausreichend (Jain et al. 2022). Auf Grund häufiger zusätzlicher MS-Symptome (insbesondere eingeschränkte Mobilität, Sturzrisiko, kognitive Störungen) wird eine antiepileptische Therapie – zur Vermeidung zusätzlicher Beeinträchtigungen - in der Regel bereits nach dem ersten Anfall begonnen. Hinsichtlich eines eventuellen epileptischen Risikos einzelner MS-Immuntherapeutika (insbesondere S1P-Rezeptor Modulatoren) sind die Befunde nicht einheitlich (Dang et al. 2023; Pozzilli et al. 2024). Darüber hinaus ergeben sich keine MS-spezifischen Therapieempfehlungen (Expertinnen- / Expertenmeinung). Auch liegen keine spezifischen Therapiestudien zur Epilepsie bei MS vor. Die Therapie folgt daher der S2k-Leitlinie *Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter* (Holtkamp et al. 2023) und der S2k-Leitlinie *Status epilepticus im Erwachsenenalter* (Rosenow et al. 2020) der DGN.

Aufgrund relativ häufiger Nebenwirkungen bis hin zur Imitierung eines MS-Schubes ist insbesondere Carbamazepin problematisch (Ramsaransing et al. 2000; Solaro et al. 2005). Umgekehrt ist bei einem bestehenden Risiko für das Auftreten epileptischer Anfälle die Anwendung von Fampridin kontraindiziert, ebenso bei Niereninsuffizienz (90% renale Elimination).

Empfehlung E58 **(starker Konsens)**: Die Therapie epileptischer Anfälle bei MS soll entsprechend den Empfehlungen der DGN-Leitlinien *Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter*[49] und *Status epilepticus im Erwachsenenalter*[50] erfolgen. Carbamazepin sollte allerdings möglichst vermieden werden.

Geprüft 2025

E.19 Einschränkungen der Atemfunktionen

Definition und Bedeutung

Bei der MS kommen sowohl akute als auch chronische Einschränkungen der Atmung vor. *Akute* Atemfunktionsstörungen sind selten und vor allem Folge akuter Demyelinisierungsherde in Medulla oblongata oder Halsmark im Rahmen eines Schubes,

[49] Holtkamp et al. 2023
[50] Rosenow et al. 2020

z.B. mit ein- oder beidseitigen Zwerchfellparesen oder pathologischer Kontrolle des Atemrhythmus (Tzelepis et al. 2015).

Viel häufiger kommt es zu *chronischen* Atemfunktionsstörungen, vor allem bei fortgeschrittener MS (Tzelepis et al. 2015), seltener bei jüngeren MS-Betroffenen (Demirtas et al. 2025). Ursächlich sind zumeist Paresen der Atemmuskulatur, oft mit zusätzlichen bulbären Symptomen. Erste Symptome wie ein unruhiger Nachtschlaf, Tagesmüdigkeit, morgendliche Kopfschmerzen, kognitive Einschränkungen oder häufigere Infekte, entstehen oft durch eine nächtliche Hypoventilation. Im weiteren Verlauf entwickeln sich eine Dyspnoe oder Orthopnoe und ein unzureichender Hustenstoß mit der Gefahr (wiederholter) Aspirationen, Atelektasen und/oder Pneumonien. Häufig bestehen gleichzeitig höhergradige Extremitätenparesen, eine Rumpfinstabilität und/oder eine Rollstuhlabhängigkeit. Weitere Atemstörungen im Schlaf (obstruktive oder zentrale Schlafapnoe) sowie – sehr selten – ein neurogenes Lungenödem oder Störungen des Atemrhythmus sind möglich (Tzelepis et al. 2015).

Potenziell sedierende Medikamente, eine begleitende Fatigue (Ray et al. 2015), Depression und Angst (Eren et al. 2021) oder ein Uhthoff-Phänomen bei erhöhter Körpertemperatur [Tzelepis et al. 2015] können die Symptomatik verstärken. Andere chronische Lungenerkrankungen (Asthma bronchiale, COPD) findet man bei MS so oft wie bei Menschen ohne MS, bei MS-Erkrankten zwischen 20 und 44 Jahren sogar häufiger [Marrie et al. 2016].

Atemwegsinfektionen gehören zu den häufigen Todesursachen bei Patientinnen und Patienten mit MS (Kuutti et al. 2025).

Notwendige Diagnostik

Da MS-Betroffene selbst bei deutlichen Atemfunktionsstörungen selten über Luftnot klagen (Buyse et al. 1997), ist bei anamnestisch oder klinisch eingeschränkter körperlicher Belastbarkeit, Dyspnoe/Orthopnoe/Zwischenatmen beim Sprechen und bei Einsatz der Atemhilfsmuskulatur, ggf. peripherer Zyanose und/oder kraftlosem Hustenstoß weitere Diagnostik mittels fachärztlich-pulmologischer Untersuchung inkl. Spirometrie und Funktionstests indiziert. Hierzu können Details den aktuellen Empfehlungen zur Lungenfunktionsdiagnostik der Dt. Ges. für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) entnommen werden (Criée et al. 2024, Teil Atemmuskelfunktionsmessung – Basisdiagnostik).

Empfehlung E59 **(Konsens)**: Bei anamnestischem oder klinischem Verdacht auf Atemfunktionsstörungen soll eine fachärztlich-pulmologische Untersuchung inkl. Spirometrie und Funktionstests erfolgen.

Neu 2025

Therapie

Basistherapie

Wichtige Maßnahmen bei Patientinnen und Patienten mit Paresen der Atemmuskulatur sind die konsequente Behandlung von Infektionen der Atemwege, Raucherentwöhnung, Verringerung eines erhöhten Körpergewichts sowie die Vermeidung sedierender Medikamente. Bei Betroffenen mit schwachem Hustenstoß und Paresen der Atemmuskulatur gehört hierzu – neben der Physiotherapie der Atemmuskeln (s.u.) - auch der Einsatz von Geräten zur Unterstützung der bronchialen Sekretmobilisierung („Hustenassistent“), vor allem bei Patientinnen und Patienten, die bereits wegen einer Pneumonie hospitalisiert waren (Tzelepis et al. 2015). Zur Basistherapie zählen außerdem Impfungen, wie von der Ständigen Impfkommission beim Robert-Koch-Institut (STIKO) für Patienten mit chronischen Erkrankungen der Atmungsorgane empfohlen: Influenza (ab ≥60 Jahre inaktivierte Hochdosis oder MF-59 adjuvantierte Influenza-Impfstoffe), Pneumokokken, COVID-19, Respiratorisches Synzytial Virus (RSV), Herpes Zoster (Ständige Impfkommission 2025).

Empfehlung E60 **(starker Konsens)**: Bei MS-Betroffenen mit chronischen Atemfunktionsstörungen sollten eine konsequente Pneumonieprophylaxe und -therapie erfolgen und auf die Vermeidung ungesunder Lebensstilfaktoren hingewiesen werden. Außerdem sollen die von der STIKO empfohlenen Impfungen durchgeführt werden.

Neu 2025

Nicht-medikamentöse Therapien

Physiotherapie/Atemtherapie: Positive Effekte konnten bereits in früheren, überwiegend kontrollierten Studien nachgewiesen werden, insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit geringer bis moderater Beeinträchtigung (Tzelepis et al. 2015). Während ein unspezifisches Rehabilitationsprogramm keinen Effekt auf die Atemleistung hatte, konnten mit Hilfe eines spezifischen Atemtrainings Vitalkapazität und forcierte Vitalkapazität in einer unkontrollierten Studie über 4-5 Wochen bei 40 MS-Betroffenen gesteigert werden (Eitel et al. 2014).

In einem Cochrane-Review (5 Studien mit 137 Patientinnen und Patienten) ergab sich eine schwache Evidenz für eine moderate Wirkung eines Widerstandstrainings auf die Inspirations-, nicht jedoch die Exspirationsmuskeln (Rietberg et al. 2017). In einer kontrollierten, nicht-randomisierten Studie (n=67, EDSS <9) wurden 36 MS-Betroffene mit einem Inspirationsmuskeltraining (zur Verbesserung der Atemkraft und Verringerung der Dyspnoe) und 31 Betroffene mit einem mehrteiligen konventionellen Atemtraining über jeweils 12 Wochen (5 Tage/Woche) behandelt. Mit diesem Training

erzielten beide Gruppen Verbesserungen bei maximalem Inspirations- und maximalem Exspirationsdruck sowie bei Atemzugsvolumen, Vitalkapazität und weiteren Parametern der Atemfunktion. Die Verbesserungen waren nach dem Inspirationsmuskeltraining jedoch deutlicher als beim konventionellen Atemtraining (Martin-Sanchez et al. 2020).

In einer anderen kleinen randomisierten Studie (n=36, EDSS 3,3, Dauer 8 Wochen) erhielten beide Gruppen Empfehlungen zur Bedeutung von Veränderungen ihres Lebensstils und regelmäßiger körperlicher Aktivität. Die Interventionsgruppe praktizierte zusätzlich ein häusliches inspiratorisches Schwellentraining mit einem Atemmuskel-Trainingsgerät (2mal/Tag). Bei Studienende waren die Messwerte für die Kraft der in- und exspiratorischen Muskeln signifikant gegenüber der Kontrollgruppe gesteigert und die Fatigue verringert (Ghannadi et al. 2022).

Nicht-invasive Beatmung (NIV): Diese ist für MS-Patientinnen und Patienten am ehesten bei ausgeprägten Pneumonien, einem neurogenen Lungenödem oder postoperativ nach elektiven chirurgischen Eingriffen, ebenso bei nächtlicher Hypoventilation mit Fatigue, Dyspnoe und morgendlichen Kopfschmerzen indiziert (Hess 2012). Sie erfolgt entsprechend der S3 Leitlinie „Nicht-invasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz“ der Dt. Ges. für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) (Stanzel et al. 2024).

Empfehlung E61 **(Konsens)**: Bei Patienten mit Insuffizienz der Atemmuskeln sollte ein dauerhaftes Training vor allem der inspiratorischen Muskeln erfolgen. Bei ausgeprägter Ateminsuffizienz soll – nach Rücksprache mit der Patientin / dem Patienten und unter Beachtung bestehender Indikationen – eine nicht-invasive Beatmung erwogen werden.

Neu 2025

E.20 Multimodale Rehabilitation

Definition und Bedeutung

Mit einer multimodalen Rehabilitation wird eine Verbesserung der Teilhabe (Partizipation) im täglichen Leben, nicht allein eine Verbesserung einzelner Symptome, angestrebt. „Multimodal“ bedeutet die gleichzeitige Durchführung unterschiedlicher Behandlungsmethoden innerhalb einer mehrwöchigen Behandlung: Physiotherapie, Ergotherapie, Bewegungs- und Trainingstherapie, Logopädie (bei MS insbesondere Sprech- und Stimmtherapie), Schlucktherapie, Neuropsychologie (insbesondere kognitive und psychologische Therapie, Krankheitsbewältigung, Entspannungstherapien), aktivierend therapeutische Pflege, Hilfsmittelversorgung, Schulung und Information, ggf. weitere. Die Rehabilitation erfolgt – abhängig vom

Ausmaß bestehender Beeinträchtigungen und den Reha-Zielen – ambulant oder stationär in entsprechenden Reha-Einrichtungen (Henze et al. 2018). Insbesondere bei komplexer Symptomatik und / oder Begleiterkrankungen, Notwendigkeit rascher Diagnostik und / oder parenteraler / intrathekaler Therapien ist auch die Behandlung in einer der MS-Fachkliniken möglich, in denen zusätzlich multimodale funktionelle Therapien durchgeführt werden (MS-Komplexbehandlung).

Notwendige Diagnostik

Strukturierte Feststellung bestehender Beeinträchtigungen entsprechend der Internationalen Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF bzw. *Brief ICF Core Set for MS*) (Coenen et al. 2011) unter Verwendung verschiedener Skalen, z. B. *Barthel-Index*, *Functional Independence Measure* (FIM), symptombezogener Skalen. Gemeinsame (Patientin / Patient, Ärztin / Arzt) Entwicklung individuell erstrebenswerter Therapieziele im Rahmen eines strukturierten Prozesses (Goal Setting) (z.B. Littooij et al. 2022).

Empfehlung E62 **(starker Konsens)**: Die multimodale Rehabilitation soll immer auf die individuell bestehenden Beeinträchtigungen ausgerichtet sein. Auch sollen Therapieziele gemeinsam von Patientin bzw. Patient und Ärztin bzw. Arzt im Rahmen eines strukturierten Prozesses entwickelt werden.

Geprüft 2025

Therapie

Rehabilitation zielt auf Verbesserung oder Beseitigung von Beeinträchtigungen der Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL), die Vermeidung drohender Beeinträchtigungen bei den ATL sowie bei der Teilhabe am beruflichen und gesellschaftlichen Leben, auf die Förderung der Selbstständigkeit und der persönlichen Mobilität, den Erhalt bzw. die Verbesserung der sozialen Einbindung (Familie, soziales Umfeld, Beruf) sowie die Verminderung der Betreuungsintensität.

Die Durchführung aussagekräftiger Studien zur Wirksamkeit multimodaler Rehabilitation ist aufgrund der unterschiedlichen Beeinträchtigungen der Betroffenen, der daraus resultierenden unterschiedlichen Behandlungsprogramme sowie methodischer Probleme (u. a. Kontrollgruppen, „Verblindung“) erschwert. Trotzdem nimmt die Evidenz für eine Wirksamkeit der Rehabilitation zu, da mehrere Studien und Metaanalysen die positiven Effekte der multimodalen Rehabilitation belegen.

So konnte in einer kontrollierten Studie nachgewiesen werden, dass mittels vierwöchiger stationärer multimodaler Rehabilitation die krankheitsbezogene Lebensqualität von MS-Patientinnen und Patienten (EDSS ≤ 7,5) über mindestens sechs

Monate verbessert werden kann; als Kontrollen dienten Betroffene auf einer Warteliste (Boesen et al. 2018). Außerdem wurde in einer aktuellen dänischen MS-Rehabilitationsstudie mittels eines personalisierten Reha-Programms im Rahmen einer vierwöchigen stationären Rehabilitation physischer Körperfunktionen (n=142) eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung verschiedener Gangparameter (u.a. *6MWT*, *MS Walking Skala-12*, *Dynamic Gait Index*) sowie der Geschicklichkeit (*9-Hole Peg Test*) erzielt. Die Verbesserungen waren auch nach sechs Monaten noch deutlich nachweisbar (Hvid et al. 2021).

Außerdem liegen mittlerweile mehrere systematische Reviews zur Wirksamkeit der MS-Rehabilitation vor:

- Ein systematischer Review zu insgesamt 39 früheren Reviews (Khan und Amatya 2017) mit starker Evidenz für Physiotherapie hinsichtlich verbesserter Aktivitäten und Teilhabe; mit moderater Evidenz für eine multimodale Rehabilitation hinsichtlich längerfristiger Verbesserungen von Aktivitäten und Teilhabe, für die kognitive Verhaltenstherapie zur Behandlung der MS-bezogenen Depression sowie für strukturierte Informationen hinsichtlich vermehrten Betroffenenwissens, sowie eine begrenzte Evidenz für psychologische Therapien und das Management einzelner Symptome hinsichtlich eines besseren Outcomes.
- ein früherer Review der gleichen Arbeitsgruppe mit klaren Hinweisen auf einen raschen Zugewinn von Aktivitäten und Teilhabe durch eine mehrwöchige stationäre Rehabilitation, außerdem auch für länger anhaltende Verbesserungen der Lebensqualität durch langfristige Programme (Khan et al. 2011).
- Reviews von Haselkorn et al. 2015 sowie Amatya et al. 2019 mit ähnlichen Ergebnissen wie Khan und Amatya 2017.
- Eine Analyse von 72 Reviews mit Befunden von etwa 90.000 MS-Patientinnen und -Patienten: „solide Evidenz“ für die Wirksamkeit kognitiver und Bewegungstherapien, Physiotherapie und Ergotherapie (Momsen et al. 2022).

Von einer Rehabilitation profitieren Menschen mit MS unabhängig vom individuellen MS-Verlaufstyp (u.a. Hvid et al. 2021). Mit relevanten Nebenwirkungen / Komplikationen ist nicht zu rechnen (Expertinnen- / Expertenmeinung). Nach einer zumeist zwei- bis dreiwöchigen Komplextherapie (OPS 8-559, s. o.) kann sich insbesondere die Mobilität, vor allem bei Patientinnen und Patienten mit einem EDSS zwischen 6 und 8, verbessern (Ecker et al. 2013; Haupts et al. 2013).

Empfehlung E63 **(starker Konsens)**: Eine ambulante oder stationäre Rehabilitation soll in folgenden Situationen angeboten werden:

a. bei persistierender, funktionell bedeutsamer Beeinträchtigung nach einem Schub
b. bei im Verlauf drohendem Verlust wichtiger Funktionen und / oder von Selbstständigkeit und / oder erheblicher Zunahme körperlicher / psychosomatisch bedingter Funktionsstörungen
c. bei drohendem Verlust der sozialen und / oder beruflichen Integration
d. bei funktionell gering Betroffenen mit der Zielsetzung der Krankheitsbewältigung und Psychoedukation
e. bei schwerstbehinderten Betroffenen mit klar definierten Therapiezielen und der Notwendigkeit interdisziplinären Vorgehens

Geprüft 2025

Empfehlung E64 **(starker Konsens)**: Bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Beeinträchtigung, insbesondere auch Einschränkung der Mobilität, sollte eine stationäre Rehabilitation durchgeführt werden.

Geprüft 2025

Empfehlung E65 **(starker Konsens)**: Bei noch ausreichend mobilen Betroffenen mit geringen funktionellen Einschränkungen soll eine regelmäßige funktionelle Therapie mit den Zielen Aktivität und Teilhabe im ambulanten Setting erfolgen.

Geprüft 2025

Empfehlung E66 **(Konsens)**: Eine Behandlung in MS-Fachkliniken kann erfolgen, wenn komplexe Beschwerdebilder und / oder Komorbiditäten eine zeitnahe Diagnostik und / oder weitergehende medizinische Interventionen (z. B. parenterale / intrathekale Therapieformen) mit begleitender intensiver multimodaler Therapie notwendig machen.

Geprüft 2025

E.21 Palliativmedizinische Versorgung

Definition und Indikation

Die Sinnhaftigkeit der Integration von palliativmedizinischen Ansätzen und Strukturen für die Behandlung von Menschen mit Multipler Sklerose (MS) wird oftmals negiert - dies obwohl schwer von MS betroffene Menschen selbst die Notwendigkeit sehen, sich zu palliativen und hospizlichen Themen beraten zu lassen (Strupp et al. 2017), sich mit Vorsorgeplanungen und Therapiezieländerungen zu beschäftigen und Gespräche über Sterbewünsche aufzunehmen (Bücken et al. 2012). Gleichzeitig wurden bereits in 2014 in einer Delphibefragung unter Expertinnen und Experten Kriterien festgelegt, wann palliativmedizinische Ansätze in die Behandlung von Menschen mit MS hinzugezogen werden sollen (Strupp et al. 2014). Diese sehen vor, spezialisierte Palliativmedizin hinzuzuziehen bei Patientinnen und Patienten mit einem EDSS >6 mit vorhandener Pflegebedürftigkeit, wenn der Bedarf besteht, über Krankheitsprogression zu sprechen, wenn Schmerzen nicht ausreichend behandelt sind, wenn psychologischer Unterstützungsbedarf besteht oder Unterstützung für die An- und Zugehörigen (enge Bezugspersonen) erforderlich ist. Trotz dieser bereits seit 10 Jahren bestehenden Empfehlungen von Expertinnen und Experten wird spezialisierte palliativmedizinische Expertise selten für diese Gruppe von Patientinnen und Patienten genutzt.

Gegenstand der Palliativmedizin ist die inter- und multiprofessionelle Behandlung von schwer MS-Betroffenen einschließlich der Berücksichtigung ihrer Bezugspersonen (*„unit of care“*). Hierbei wird der Blick auf die in der Palliativmedizin üblichen vier Dimensionen (physisch, psychisch, sozial und spirituell) gelenkt. Kluger et al. 2023 erweitern die Kategorien für Erwachsene mit neurologischen Erkrankungen um die Dimension „praktische Angelegenheiten“ und benennen die „psychische Dimension“ als „emotionale Dimension“ (Kluger et al. 2023). Ziel ist es, die in diesen Bereichen bestehenden oftmals erheblichen und beeinträchtigenden Symptome zu lindern, Lebensqualität zu verbessern und Vorsorgeplanungen zu treffen. Die Palliativversorgung bei MS ist nicht allein im Rahmen des Sterbeprozesses, sondern auch bei noch nicht absehbarem Lebensende indiziert. Die Verabreichung krankheitsmodifizierender, MS spezifischer Medikation schließt eine palliative Mitversorgung, insbesondere in Bezug auf die allgemeine Palliativversorgung nicht aus; entscheidend ist die bestehende individuelle Symptomlast (Solari et al. 2020; Cimino et al. 2023; Mercandate 2024).

Palliativmedizinische Behandlung eignet sich insbesondere für Betroffene mit ausgeprägten und komplexen Einschränkungen in den oben genannten Dimensionen; beispielhaft erwähnt werden können: Spastik und Paresen, Dysphagie, Dysarthrie, starken Schmerzen, Depression / Verzweiflung, suizidale Gedanken, erhebliche soziale Restriktionen sowie kognitive Einschränkungen (Kluger et al. 2023; Mercadante 2024). Daher ist der EDSS allein zur Einschätzung der Notwendigkeit einer Palliativversorgung nicht ausreichend; vielmehr sind zusätzliche Instrumente (siehe unten) zur Feststellung

palliativer, emotionaler, seelischer und spiritueller Bedürfnisse wesentlich (Gao et al. 2016, Dillen et al. 2019, Cimino et al. 2023; Dillen et al. 2023). Auch ist es erforderlich, bei Menschen mit schwerer MS den zu erwartenden Krankheitsverlauf frühzeitig und dann regelmäßig anzusprechen und hierbei immer auch die Familie und Betreuungspersonen einzubeziehen (Buecken et al. 2012; Solari et al. 2020; Kluger et al. 2023; Ramanathan et al. 2023). Zur Palliativversorgung von MS-Erkrankten wurde durch die European Academy of Neurology (EAN) eine umfassende Leitlinie publiziert (Solari et al. 2020). Die nationale S2k Leitlinie *Palliativmedizinische Versorgung neurologischer Erkrankungen*" (Ploner et al. 2023) gibt Empfehlungen über palliativmedizinische Versorgungsstrukturen, zur Therapiezielfindung bei neurologisch schwerkranken Patientinnen und Patienten, zum Umgang mit Kommunikationsstörungen, Störungen von Atmung, Husten und Clearance von Sekret, Ernährung und Schluckstörung, Arzneimittelapplikation bei Dysphagie sowie zur Hilfs- und Heilmittelversorgung sowie komplementären Therapien - alles Punkte, die für schwer betroffen erkrankte Menschen mit Multipler Sklerose von wesentlicher Bedeutung sein können.

Die Palliativversorgung kann je nach Bedarfen allgemein oder spezialisiert ambulant, auch aufsuchend (z.B. im häuslichen Umfeld, Pflegeheim) oder stationär (Palliativstation, stationäres Hospiz, innerklinischer Palliativdienst) erfolgen (S3-Leitlinie Palliativmedizin 2020).

Zu Beginn werden individuell realistische Behandlungsziele mit der oder dem Betroffenen und ihren bzw. seinen Angehörigen festgelegt. Bald im Behandlungsverlauf, vor allem jedoch bei beginnenden kognitiven Defiziten empfiehlt sich zur Vorsorgeplanung die frühzeitige, individuelle Dokumentation entsprechender Willensäußerungen (Patientenverfügung, Betreuungsverfügung, Vorsorgevollmacht).

Notwendige Diagnostik

Bei der Einschätzung zur Implementierung von palliativmedizinischen Strukturen können palliativmedizinische Assessmenttools wie der IPOS-neuro (S8) (*Integrated palliative outcome scale*, S8 ist die Kurzversion) (Gao et al. 2016; Dillen et al. 2023) oder der HOPE+ (*Hospiz- und Palliativerfassungssystem +*) (Dillen et al. 2019) oder auch die Abschätzung der Lebenserwartung unter Zuhilfenahme der *12-Monats-surprise-question* (‚Würde es mich wundern, wenn diese Person innerhalb der nächsten 12 Monate verstorben wäre?') (Ebke et al. 2018) wesentliche Anhalte bieten (Cimino et al. 2023).

Darüber hinaus sind diagnostische Maßnahmen symptomorientiert anzuwenden und sollten nur erfolgen, wenn daraus Behandlungskonsequenzen resultieren. Die subjektiven Angaben der oder des Betroffenen sind entscheidend (z. B. Luftnot trotz normaler Blutgasanalyse).

Therapie

Hauptziel einer palliativmedizinischen Behandlung ist das Erreichen einer möglichst guten Lebensqualität und einer möglichst geringen Symptomlast und Belastung in den verschiedenen Dimensionen für Betroffene und ihre Angehörige. Dazu gehören eine rechtzeitige Vorsorgeplanung mit regelmäßiger Reevaluation von Therapiezielen, die Einbeziehung allgemeiner und spezialisierter Palliativstrukturen entsprechend der Symptomlast und vermuteter Prognose sowie eine gute symptomorientierte Behandlung. Die einzelnen MS-Symptome können weitgehend entsprechend dieser DGN-Leitlinie sowie der europäischen Leitlinie (Solari et al. 2016) behandelt werden. In der europäischen Leitlinie zur Palliativversorgung werden für mehrere Symptome (Fatigue, Schmerzen, neurogene Dysfunktion des unteren Harntraktes) gering abweichende und ergänzende Empfehlungen[51] gegeben. Die Behandlungssituation ist jedoch bei schwer ausgeprägter Symptomatik und am Lebensende oft noch komplexer. Zu den am Lebensende am häufigsten auftretenden Symptomen gehören Angst und psychomotorische Unruhe, letzteres oft als Ausdruck eines deliranten Erlebens, sowie Schmerzen und Luftnot. Opiate und Benzodiazepine stellen als symptomlindernde Maßnahme, häufig s.c. (off-label) verabreicht, wesentliche medikamentöse lindernde Behandlungsmaßnahmen dar (S3 Leitlinie Palliativmedizin 2020). Bei dem Einsatz dieser Medikamente ist eine Titrierung entlang der Symptomausprägung unbedingt zu beachten.

Vor allem bezüglich übergeordneter neuropalliativer Symptome (z.B. Kommunikationsstörungen, Arzneimittelapplikation bei Dysphagie) oder nicht MS-spezifischer Symptome (z. B. Atemnot, Appetitmangel, Übelkeit, Sterbephase, Todeswünsche) wird ergänzend auf die S2k Leitlinie *Palliativmedizinische Versorgung neurologischer Erkrankungen* und die *S3 Leitlinie Palliativmedizin* (2020) verwiesen.

Die palliativmedizinische Behandlung erfolgt im multi- und interprofessionellen Team. Das palliativmedizinische Behandlungsteam konzentriert sich auf die palliativmedizinische Behandlung und steht – je nach Erfordernis – mit weiteren Gesundheitsprofessionen in engem Austausch, sodass eine gemeinsame fach- und berufsgruppenübergreifende Behandlung auch in fortgeschrittenen Erkrankungsphasen möglich ist. Zu diesen gehören beispielsweise Hausarzt oder Hausärztin, Fachärztinnen oder Fachärzte für Neurologie / Nervenheilkunde, Urologie, Schmerztherapie, Pflegekräfte, Fachkräfte der Physio- und Ergotherapie, Logopädie, Sozialarbeit, Psychologie / Psychotherapie, Seelsorge oder auch Selbsthilfegruppen. Das Hinzuziehen spezialisierter Palliativstrukturen orientiert sich in erster Linie an der Symptomlast. Hinweise kann zudem die mit ‚nein' beantwortete *12-Monats-surprise-question* geben. Besonders vulnerable MS Betroffene sind ältere MS Patientinnen und Patienten (> 55 Jahre), solche mit einem hohen EDSS (> 6) und vorhandener Pflegebedürftigkeit sowie

[51] Einschließlich off-label Use

Patientinnen und Patienten mit hochaktiven, schubartigen Verläufen mit Einsatz von hochpotenten Immuntherapeutika oder einer fortgeschrittenen chronisch progredienten MS-Verlaufsform (Strupp et al. 2014; Golla et al. 2022).

Empfehlung E67 **(starker Konsens)**: Die Palliativversorgung von Menschen mit MS und deren Bezugspersonen („unit of care“) soll gemäß der *EAN-Leitlinie zur Palliativmedizin bei MS*[52] (einschließlich der Behandlung von Spastik, Fatigue, Schmerzen und neurogener Dysfunktion des unteren Harntraktes) erfolgen, sowie bei übergeordneten neuropalliativen Symptomen entsprechend der S2k Leitlinie *Palliativmedizinische Versorgung neurologischer Erkrankungen* [53]der DGN und bei nicht MS-spezifischen palliativen Symptomen entsprechend der S3 Leitlinie *Palliativmedizin*[54].

Geprüft 2025

[52] Solari et al. 2020
[53] Ploner et al. 2023
[54] https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/

Abbildung E1: Standardisierte Checkliste zur Symptomabfrage

Symptom	Ja / Nein	Therapie	Kommentar
Mobilitätseinschränkungen / Paresen			
Stürze / Beinahestürze			
Spastik / nächtliche Spasmen			
Ataxie / Tremor			
Feinmotorikstörung			
Gleichgewichtsstörung			
Fatigue			
Schlafstörungen			
Uhthoff-Phänomen			
Kognitive Störungen			
Depression			
Blasenentleerungsstörung			
Imperativer Harndrang / Inkontinenz			
Darmfunktionsstörung			
Sexualfunktionsstörung			
Sonstige vegetative Störung			
Sensibilitätsstörung			
Schmerzen / Parästhesien			
Visusstörung			
Okulomotorikstörung			
Dysarthrie			
Dysphagie			
Epileptische Anfälle			
Sonstige Paroxysmen			
Sonstiges			

F. Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD)

F.1 Diagnose, Differenzialdiagnose, Prognose

Definition und Epidemiologie

Die Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD) mit bevorzugter Beteiligung von N. optikus, Hirnstamm und Rückenmark ist eine der wichtigsten Differenzialdiagnosen der MS und der MOGAD, bei allerdings deutlich seltenerem Auftreten (ca. 1 : 100 NMOSD versus MS in Europa). In Deutschland sind schätzungsweise 1.500 bis 2.000 Menschen erkrankt. Frauen sind sehr viel häufiger als Männer betroffen (ca. 9 : 1) (Jarius et al. 2012, 2023). Der Erkrankungsbeginn zwischen dem 30. und dem 40. Lebensjahr erfolgt im Median ca. eine Dekade später als bei der MS; eine Erstmanifestation im Kindesalter oder im hohen Alter kommt jedoch vor.

Pathognomonisch für die NMOSD sind IgG-Autoantikörper, die sich gegen den Wasserkanal Aquaporin-4 (AQP4) auf Astrozyten richten. Abhängig von den angewendeten diagnostischen Kriterien, dem Assay und der untersuchten Kohorte gelingt in ca. 80 % der Nachweis von AQP4-IgG-Antikörpern im Serum (Jarius et al. 2012; Waters et al. 2012; Jarius et al. 2020).

Bei einem Teil der AQP4-IgG negativen Patientinnen und Patienten mit einem klinischen oder magnetresonanztomographischen „NMOSD-Phänotyp“ können Autoantikörper gegen MOG (Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein) im Serum nachgewiesen werden, und es kann die Diagnose einer MOG-IgG assoziierten Erkrankung (engl. *MOG associated disease, MOGAD*) gestellt werden, welche von der NMOSD abgegrenzt und als eigenständige Erkrankung angesehen wird (siehe Kapitel G *MOG-IgG assoziierte Erkrankung*).

Verlauf und Prognose

Mindestens 90 % der Patientinnen und Patienten haben einen schubförmigen Verlauf (Jarius et al. 2012), wobei scheinbar monophasische Verläufe wahrscheinlich zu einem großen Teil einer zu kurzen Beobachtungsdauer geschuldet sind. Auch nach vielen Jahren können erneut Erkrankungsschübe auftreten. Chronisch progrediente Verlaufsformen sind allenfalls eine Rarität und sollten immer an der Richtigkeit der Diagnose Zweifel aufkommen lassen. Persistierende neurologische Defizite sind bei NMOSD im Wesentlichen die Folge inkomplett remittierter Schübe, und Behinderung ist bei der NMOSD im Gegensatz zur MS daher stark mit der Schubhäufigkeit, -schwere und Vollständigkeit der Schubremission assoziiert (Palace et al. 2019; Siriratnam et al. 2025). Nach einem Schub ist insbesondere bei AQP4-IgG-seropositiven Betroffenen im ersten

Jahr von einem hohen Rezidivrisiko auszugehen (Weinshenker et al. 2006; Jarius et al. 2012), wobei die Schübe häufig in Clustern auftreten (Akaishi et al. 2019).

Basierend auf Analysen der NEMOS-Kohorte liegt die mediane Erkrankungszeit bis zum Erreichen eines EDSS 4,0 bei NMOSD-Betroffenen bei 11,6 (AQP4-negativ) – 11,9 (AQP4-positiv) Jahren und bis zum Erreichen eines EDSS von 6,0 bei 20,7 bis 20,1 Jahren (Duchow et al. 2024). Eine andere Gruppe konnte zeigen, dass der Phänotyp des Erkrankungsschubes bei der schubbedingten Behinderungsprogression eine Rolle spielt: Das gleichzeitige Auftreten einer Myelitis und einer Optikusneuritis trug in dieser Studie am stärksten zu einem Anstieg des EDSS nach Erkrankungsschub bei (Chen et al. 2025). Zudem geht ein höheres Erkrankungsalter mit einer schlechteren Erholung nach Schüben und dadurch mit einer Behinderungsprogression einher (Chen et al. 2025; Kretschmer et al. 2025)

Die Mortalitätsrate von NMOSD-Betroffenen liegt höher als bei einer vergleichbaren Normalbevölkerung. In einer dänischen Kohortenanalyse wurde die mittlere Lebenserwartung beispielsweise bei NMOSD-Betroffenen mit 64 Jahren erfasst, wohingegen die generelle Lebenserwartung bei 83 Jahren lag (Papp et al. 2024). Ähnliche Beobachtungen wurden auch in der britischen Kohorte gemacht (Francis et al. 2024).

Einordnung, Diagnose und Differenzialdiagnose

Die Diagnose der NMOSD wird anhand der Diagnosekriterien gestellt, die erstmals 2025 vom *International Panel for Neuromyelitis Optica Diagnosis (IPND)* erarbeitet wurden (Wingerchuk et al. 2015) (siehe Abb F1).

Diese befinden sich aktuell in der Überarbeitung durch das IPND, und eine Revision wird voraussichtlich 2026 publiziert werden. Teile der Änderungsvorschläge wurden 2025 erstmals auf dem ECTRIMS-Kongress vorgestellt (Wingerchuk 2025).

Eine Überarbeitung ist unter anderem notwendig, um die Eigenständigkeit der MOGAD-Erkrankung und ihre Abgrenzung zur seronegativen NMOSD abzubilden und die Gruppe der doppelt seronegativen NMOSD neu zu definieren. Dabei soll in eine AQP4-IgG positive NMOSD-*Erkrankung* und in Antikörper-negative *Syndrome* unterschieden werden. Außerdem werden die Kernsymptome der NMOSD um das Kleinhirn-Syndrom ergänzt - basierend auf Daten u.a. von Dinoto et al. (Dinoto et al. 2025).

Zur Differenzialdiagnostik der NMOSD liegen 2023 aktualisierte Konsensuskriterien der *Neuromyelitis optica Studiengruppe* (NEMOS) vor (Jarius et al. 2023). An NMOSD sollte insbesondere bei folgenden Symptomen und Befunden gedacht werden:

- langstreckige transverse Myelitis über drei oder mehr Wirbelkörpersegmente (LETM: *longitudinally extensive transverse myelitis*)

- einseitige (oder beidseitige) schwere Optikusneuritis mit erheblichem bis vollständigem Visusverlust
- Zwischenhirnsyndrome mit Störungen des Bewusstseins
- Hirnstammsymptome, insbesondere bei unstillbarem Erbrechen und / oder Schluckauf
- schlechtes Ansprechen / inkomplette Remission eines Schubes auf Glukokortikoid-Pulstherapie

Neuropathische Schmerzen sind häufig und typisch.

Empfehlung F1 **(starker Konsens)**: Die differenzialdiagnostische Abklärung einer NMOSD soll neben der kranialen und spinalen MRT-Bildgebung eine Liquorpunktion und serologische Antikörperdiagnostik beinhalten.
Geprüft 2025

In der MRT des Myelons ist dieses im Akutstadium einer NMOSD-bedingten Myelitis oft ödematös aufgetrieben, zentral nekrotisch und zeigt häufig eine fleckförmige, eher zentromedulläre Kontrastmittelaufnahme. In der longitudinalen Ausdehnung weniger als drei Wirbelkörpersegmente messende Läsionen schließen eine NMOSD nicht aus. Nach abgelaufener Myelitis zeigt sich in selber Lokalisation eine Atrophie. Differenzialdiagnostisch hilfreich kann der Nachweis von sogenannten *bright spotty lesions* (hellen gesprenkelten Läsionen) im spinalen MRT sein, welche sich typischerweise bei der AQP4-IgG positiven NMOSD finden lassen (Clarke et al. 2021; Hyun et al.2021).

Auch die zerebrale MRT kann Läsionen zeigen, die für eine NMOSD charakteristisch sind, insbesondere im Bereich der Nervi optici, des Hirnstamms oder periependymal (Kim et al. 2015). Auch eine MRT mit MS-typischen Läsionen schließt das Vorliegen einer NMOSD nicht aus, wenngleich das Vorliegen von Balkenläsionen, Dawson Fingern, ovoiden Läsionen und periventrikulären Läsionen bei der NMOSD eher selten sind und auf eine MS hindeuten (Clarke et al. 2021). Kortikale Läsionen sind bei der NMOSD allerdings nicht beschrieben, und in der hochauflösenden MRT finden sich auch keine zentralen Venen innerhalb der Läsionen (Cortese et al. 2018). Als spezielle MRT-Untersuchungstechnik ist die sogenannte DIR (*double inversion recovery*) insbesondere hilfreich, um bei NMOSD-bedingten Optikusneuritiden langstreckige Veränderungen nachzuweisen, die bis in das Chiasma reichen können. Das Auftreten neuer Läsionen außerhalb von Schüben („klinisch stumme Läsionen“ spinal oder zerebral) ist bei der NMOSD selten zu beobachten, kann aber bei Nachweis ein Indikator für ein erhöhtes Risiko eines Schubes sein (Camera et al. 2021).

Im Liquor findet sich im Schub häufig eine Pleozytose (oft mit Nachweis neutrophiler Granulozyten), die in der Regel milde ausgeprägt ist, nicht selten jedoch auch > 50 Leukozyten/µl betragen kann. Liquorspezifische oligoklonale Banden sind selten oder nur transient (Jarius et al. 2010), ebenso ist die MRZ-Reaktion nur selten positiv (Jarius et al. 2017).

Eine routinemäßige Testung auf AQP4-IgG in jedem Verdachtsfall einer chronisch-entzündlichen ZNS-Erkrankung ist nicht sinnvoll, da bei geringer Prätestwahrscheinlichkeit das Risiko falsch positiver Befunde hoch ist (Wingerchuk et al. 2015; Jarius et al. 2023).

Empfehlung F2 **(Konsens)**: Die Testung auf AQP4-IgG soll nur bei einer für eine NMOSD typischen klinischen Konstellation vorgenommen werden.

Geprüft 2025

Zellbasierte Assays (*cell-based Assay; CBA*) sind anderen Testverfahren (z.B. ELISA) hinsichtlich Sensitivität und vor allem Spezifität überlegen (Waters et al. 2012 und 2016). Eine aktuelle Arbeit zeigt im Vergleich mit einem *fixed-CBA* eine höhere Sensitivität des *live-CBA* (lCBA 97,3 % vs. fCBA 71,6 %), bei 100% Spezifität für beide Assays (Said et al. 2025). Ob der Zugewinn an Sensitivität im lCBA biologisch oder technisch (unterschiedliche Durchführung / Erfahrung in den anbietenden Laboren) bedingt ist, ist unklar. Dessen ungeachtet, wird in der aktuellen Revision der IPND-Diagnosekriterien diskutiert, den live-CBA zum Goldstandard zu erklären (Wingerchuk 2025).

Die Testung auf AQP4-IgG im Liquor bringt keine diagnostischen Zusatzinformationen (Majed et al. 2016).

Empfehlung F3 **(starker Konsens)**: Bei der Testung auf AQP4-IgG sollen zellbasierte Verfahren verwendet werden.

Geprüft 2025

Empfehlung F4 **(starker Konsens)**: Bei negativem Testergebnis für AQP4-IgG und weiter bestehendem klinischem Verdacht bzw. ungeklärter Diagnose sollte in einem anderen Labor und / oder mit einem anderen zellbasierten Testverfahren (idealerweise live cell-based Assay) und / oder zu einem anderen Zeitpunkt die Testung im Serum wiederholt werden. Es soll auch die ergänzende Untersuchung auf MOG-IgG erfolgen.

Modifiziert 2025

Sehnerven, Rückenmark und Hirnstamm sind auch Prädilektionsstellen entzündlicher Prozesse im Rahmen einer MOG-AK-assoziierten Erkrankung (siehe Kapitel G *MOG-IgG assoziierte Erkrankung*), sodass eine ergänzende Testung dieser Antikörper bei den Patientinnen und Patienten sinnvoll ist, bei denen sich keine AQP4-IgG nachweisen lassen.

Kollagenosen stellen zum einen eine relevante Differenzialdiagnose für eine NMOSD ohne Nachweis von AQP4-IgG dar. Zum anderen besteht häufig, zumindest laborchemisch, mitunter aber auch klinisch, bei AQP4-IgG-positiver NMOSD ein Overlap mit Kollagenosen (Pittock et al. 2008; Iyer et al. 2014; Pekmezovic et al. 2024).

Empfehlung F5 **(starker Konsens)**: Bei der Einordnung einer NMOSD soll eine Untersuchung auf antinukleäre Antikörper (ANA, ggf. mit Differenzierung; Doppelstrang-DNA-Antikörper) erfolgen.

Geprüft 2025

Empfehlung F6 **(starker Konsens)**: Die Diagnosestellung einer NMOSD soll gemäß der 2015 publizierten IPND-Kriterien[55] (Wingerchuk et al. 2015) erfolgen und eine Kategorisierung in *NMOSD mit AQP4-IgG* oder *NMOSD ohne AQP4-IgG* vorgenommen werden. Die Kategorie *unbekannter AK-Status* soll vermieden werden.

Geprüft 2025

Bei der Diagnosestellung sind neben dem AQP4-IgG-Antikörperstatus die für eine NMOSD charakteristischen MRT-Befunde im Gehirn, an den Sehnerven und im Rückenmark sowie mögliche Warnsignale (r*ed flags*), die *gegen* das Vorliegen einer NMOSD sprechen, zu berücksichtigen. Diese Warnsignale sind insbesondere vor Diagnose einer *NMOSD ohne AQP4-IgG* zu beachten.

Als Warnsignale, die auf mögliche Differenzialdiagnosen (DD) der NMOSD hinweisen, gelten (nach Wingerchuk et al. 2015):

***Red flags* Klinik und Labor:**

- progrediente, von Schüben unabhängige Verschlechterung (DD u. a. MS)
- sehr schneller Beginn der Schubsymptomatik (weniger als vier Stunden bis zum Maximum: DD z. B. spinale Ischämie), anhaltende Verschlechterung der Schubsymptomatik über mehr als vier Wochen (DD z. B. Sarkoidose, Tumoren)

[55] siehe Abbildung F1

Abbildung F1: Diagnostische Kriterien der NMOSD (Wingerchuk et al. 2015)

Diagnostische Kriterien für NMOSD mit AQP4-IgG:

1. mind. eines der 6 Kernsymptome (s. Kasten 1)
2. AQP4-IgG pos. (Untersuchung in einem zellbasierten Assay (CBA))
3. Ausschluss von Differenzialdiagnosen

Diagnostische Kriterien für NMOSD ohne AQP4-IgG oder bei unbekanntem AK-Status:

1. mind. zwei der 6 Kernsymptome (s.u.) infolge eines oder mehrerer Schübe und alle drei der folgenden Voraussetzungen:
   - mind. eines der Kernsymptome Optikusneuritis *oder* langstreckige Myelitis *oder* Area-postrema-Syndrom
   - räumliche Dissemination in der MRT (= mind. zwei Lokalisationen der Kernsymptome)
   - erfüllte MRT-Zusatzkriterien (s.u.)
2. AQP4-IgG negativ oder unbekannt
3. Ausschluss von *Differenzialdiagnosen*

Kernsymptome

- Optikusneuritis
- akute Myelitis
- akutes Area-postrema-Syndrom (Schluckauf oder Übelkeit und Erbrechen ohne anderweitige Erklärung)
- akutes Hirnstammsyndrom
- symptomatische Narkolepsie oder akutes dienzephales Syndrom mit NMOSD-typischer dienzephaler MRT-Läsion (periependymal 3. Ventrikel/ Thalamus/Hypothalamus)
- symptomatisches zerebrales Syndrom mit NMOSD-typischer cerebraler MRT-Läsion (konfluierend subkortikal, periependymal Seitenventrikel, Corpus callosum, kortikospinaler Trakt)

MRT-Zusatzkriterien für NMOSD ohne AQP4-IgG oder bei unbekanntem AK-Status

- akute Optikusneuritis: N. optikus in der MRT über mind. die Hälfte seiner Länge T2-hyperintens oder KM-aufnehmend oder mit Beteiligung des Chiasmas oder cMRT unauffällig oder nur unspez. Läsionen
- akute Myelitis: über mind. drei Wirbelkörpersegmente reichende akute Myelitis (longitudinale extensive transverse Myelitis (LETM)) oder über mind. drei Wirbelkörpersegmente reichende Atrophie bei Zustand nach Myelitis
- Area-postrema-Syndrom: Läsion dorsale Medulla/Area postrema
- Hirnstammsyndrom: periependymale Hirnstammläsion 4. Ventrikel

International Panel for NMO Diagnosis (IPND) 2015

- partielle transverse Myelitis, vor allem bei longitudinaler Ausdehnung von weniger als drei Wirbelkörpersegmenten (DD u. a. MS)

***Red flags* Begleiterkrankungen:**

- vorbekannte Sarkoidose, Tumorleiden, chronische Infektionen (z. B. HIV, Lues), Kollagenosen (z. B. SLE, Sjögren-Syndrom)

***Red flags* in der Bildgebung:**

- MS-typische Läsionen (u. a. *Dawson fingers* oder kortikale Läsionen)
- meningeale Kontrastmittelaufnahme (DD z. B. Sarkoidose, Meningeosis)
- Läsionen mit unveränderter Kontrastmittelaufnahme über einen Zeitraum von mehr als drei Monaten

F.2 Schubtherapie

Die Schubtherapie der NMOSD lehnt sich grundsätzlich an die Therapieprinzipien der Schubtherapie der MS an. Zum Einsatz kommen die hochdosierte intravenöse Behandlung mit Glukokortikoiden und Apheresеverfahren (Plasmapherese / Immunadsorption). Es gibt gute Evidenz, dass die frühe Behandlung eines NMOSD-Schubs entscheidend für das Therapieansprechen ist; bereits wenige Tage Verzögerung vermindern das therapeutische Ansprechen (Bonnan et al. 2018; Kleiter et al. 2016, 2018; Carnero-Contentti et al. 2024; Kümpfel et al. 2024).

Empfehlung F7 **(starker Konsens)**: Die Therapie eines NMOSD-Schubs soll so früh wie möglich nach Schubbeginn erfolgen.

Geprüft 2025

Die Wirksamkeit einer hochdosierten intravenösen Steroidtherapie (an fünf aufeinanderfolgenden Tagen je 1.000 mg/d Methylprednisolon) konnte in mehreren Fallserien und Kohortenuntersuchungen gezeigt werden (Kleiter et al. 2016; Nakamura et al. 2010; Yamasaki et al. 2016). Daten zum Nutzen einer oralen Ausschleichphase mit Steroiden liegen nicht vor. Zur Rezidivprophylaxe ist es jedoch gängige Praxis, eine orale Ausschleichphase anzuschließen.

Empfehlung F8 **(starker Konsens)**: Als Ersttherapie eines NMOSD-Schubs soll eine hochdosierte Glukokortikoidtherapie (1.000 mg/d Methylprednisolon über fünf Tage) erfolgen.
Bei unzureichendem Effekt der Schubtherapie mit Glukokortikoiden soll frühzeitig eine Plasmapherese oder eine Immunadsorption erfolgen.

Modifiziert 2025

Empfehlung F9 **(Konsens)**: Der hochdosierten Glukokortikoidtherapie sollte sich eine orale Ausschleichphase anschließen.

Geprüft 2025

Eine Apheresetherapie *als Ersttherapie* ist insbesondere bei Betroffenen erfolgreich, die bereits bei früheren Erkrankungsschüben gut auf eine Plasmapherese / Immunadsorption angesprochen haben *oder* die eine Myelitis haben (Kleiter et al. 2016 und 2018; Kümpfel et al. 2024).

Empfehlung F10 **(Konsens)**: Bei gutem Ansprechen auf eine Apheresetherapie bei früheren Erkrankungsschüben soll die Plasmapherese / Immunadsorption als Ersttherapie eines Erkrankungsschubs erfolgen.

Geprüft 2025

Empfehlung F11 **(Konsens)**: Auch bei einer Myelitis als Manifestation der NMOSD kann eine Plasmapherese / Immunadsorption als Ersttherapie des Schubs erwogen werden.

Geprüft 2025

Als Zweitlinientherapie bei nicht ausreichender Besserung oder weiterer Verschlechterung der neurologischen Symptomatik wird in der Regel eine Apheresetherapie (Plasmapherese oder Immunadsorption, fünf bis sieben Zyklen) durchgeführt. Die Wirksamkeit der Aphereseverfahren in der Behandlung von NMOSD-Schüben wurde in retrospektiven Fallserien und einer größeren Kohortenstudie gezeigt (Bonnan et al. 2009, 2015 und 2018; Merle et al. 2012; Kim et al. 2013; Lim et al. 2013; Abboud et al. 2016; Faissner et al. 2016; Kleiter 2016 und 2018; Batra et al. 2017; Srisupa-Olan et al. 2018; Siritho et al. 2021). Bisher konnte keine Überlegenheit für eines der beiden eingesetzten Aphereseverfahren gezeigt werden (Kleiter et al. 2018). Ein früher Beginn der Apheresetherapie ist mit einem besseren klinischen Ansprechen assoziiert; bereits wenige Tage Verzögerung in der Therapieeinleitung können das Therapieansprechen verringern (Bonnan et al. 2018; Kleiter et al. 2016 und 2018; Demuth et al. 2022).

Empfehlung F12 **(starker Konsens)**: Bei nicht ausreichender Besserung der neurologischen Symptomatik soll sich der zweite Behandlungszyklus (Apheresetherapie) *ohne* Therapiepause an den ersten Behandlungszyklus anschließen.

Geprüft 2025

In einer Studie an 32 NMOSD-Patientinnen und Patienten mit einer Optikusneuritis zeigte sich, dass eine rasche sequenzielle Therapie mit Steroiden und sofort angeschlossener Plasmapherese einer alleinigen Glukokortikoidtherapie überlegen ist (Magana et al. 2011). Neben dem *sequenziellen* Einsatz gibt es auch Überlegungen und Daten aus einer Pilotstudie zur *parallelen* Therapie mit Steroiden und Plasmapherese (Bonnan et al. 2018; Songthammawat et al. 2020; Siwach et al. 2024; Ai et al. 2025).

In Einzelfällen und Fallserien wurde berichtet, dass der frühe Einsatz einer anti-Komplementtherapie (Eculizumab, Ravulizumab) zeitnah nach einer hoch-dosierten Steroidtherapie mit und ohne anschließender Apherese bei schweren Erkrankungsschüben als „rescue“ Therapie das Outcome verbessern kann (Valdes et al. 2025; Zhuang et al. 2025; Zeng et al. 2026). Kontrollierte Daten liegen dazu bisher nicht vor, sodass hierzu keine Empfehlung gegeben werden kann.

Empfehlung F13 **(starker Konsens)**: Die Hinzunahme einer Apheresetherapie unter noch laufender Steroidtherapie sollte bei klinischer Verschlechterung erfolgen.

Geprüft 2025

F.3 Langzeittherapie

Zu Therapieentscheidungen bei NMOSD s.a. Abbildung F2.

F.3.1 Therapienotwendigkeit und zur Verfügung stehende Immuntherapeutika

Die NMOSD geht in der Regel mit wiederholten und oft schweren Erkrankungsschüben einher. Es kann dadurch zu einer raschen Akkumulation einer relevanten Behinderung kommen mit Erblindung und / oder Rollstuhlpflichtigkeit unabhängig von Antikörperstatus und Titer (Jarius et al. 2012; Kleiter et al. 2016; Duchow et al. 2024). Daher ist neben der intensiven Schubtherapie die Prävention neuer Schubereignisse durch einen zeitnahen Beginn einer Immuntherapie sehr wichtig (siehe Abbildung F2). Patientinnen und Patienten mit spätem Erkrankungsbeginn (*late onset* > 50 Jahre und

very late onset > 70 Jahre) können einen schweren Verlauf aufweisen (Collongues et al. 2014; Seok et al. 2017; Carnero Contentti et al. 2020; Nakahara et al. 2021) und zeigen eine schlechtere Remission nach Schüben (Kleiter et al. 2016; Kretschmer et al. 2025) – auch dies gilt für AQP4-IgG positive und negative NMOSD (Demuth et al. 2022).

Empfehlung F14 **(starker Konsens)**: Da die NMOSD in der Regel mit wiederholten und oft schweren Erkrankungsschüben einhergeht, soll eine Immuntherapie bei sicherer Diagnose einer AQP4-IgG positiven NMOSD *bereits nach dem ersten Schub* begonnen werden.

Geprüft 2025

Empfehlung F15 **(starker Konsens)**: Bei sicherer Diagnose einer seronegativen NMOSD[56] sollte eine Immuntherapie begonnen werden.

Geprüft 2025

Da je nach Immuntherapie mit einer Wirklatenz von bis zu einigen Monaten zu rechnen ist, wird in der Anfangsphase eine orale Steroidtherapie empfohlen.

In einer Studie wirkte sich eine zusätzliche (zu Rituximab) überbrückende orale Steroidtherapie positiv auf den Erkrankungsverlauf aus (Wang et al. 2025). In einer anderen Fallserie zeigten sich bei 2 von 9 Behandelten bei Beginn von Satralizumab trotz überbrückender Steroidtherapie Erkrankungsschübe (Abboud et al. 2025)

Empfehlung F16 **(starker Konsens)**: Bei Diagnosestellung und Initiierung einer Immuntherapie sowie nach erneuten Erkrankungsschüben und nachfolgenden Therapiewechseln sollten überlappend orale Steroide in absteigender Dosierung über bis zu drei bis sechs Monate zusätzlich gegeben werden, um weitere Schübe zu verhindern (z. B. im 1. Monat Prednisolon 20–30 mg/d, 2.–3. Monat 10–20 mg/d).

Geprüft 2025

Seit 2019 wurden die Ergebnisse mehrerer kontrollierter randomisierter doppelblinder Multizenter-Studien publiziert, in denen die monoklonalen Antikörper Eculizumab und Ravulizumab (Inhibitoren der terminalen Komplementkaskade; auch C5-Inhibitoren (C5I) genannt), Inebilizumab (ein gegen CD-19 gerichteter B-Zell-depletierender Antikörper) und Satralizumab (ein Antikörper gegen den Interleukin-6-Rezeptor) als Mono- oder

[56] entsprechend den IPND-Kriterien (Wingerchuk et al. 2015): AQP4-IgG und MOG-IgG negativ.

Add-on-Therapie zu einer bestehenden Immunsuppression gegen Plazebo verglichen worden sind (Cree et al. 2019; Pittock et al. 2019; Traboulsee et al. 2020; Yamamura et al. 2019; Pittock et al. 2023). Die Einschlusskriterien und Studiendesigns waren dabei leicht unterschiedlich, und es wurden entweder ausschließlich oder überwiegend AQP4-IgG-positive Betroffene rekrutiert. Die Patientinnen und Patienten mussten in allen Studien Krankheitsaktivität in Form von Schüben in den Jahren vor Studieneinschluss aufweisen. Zudem wurden 2020 die Ergebnisse einer kleinen kontrollierten und randomisierten Studie aus Japan publiziert, bei der Rituximab gegen Plazebo bei AQP4-IgG-positiven NMOSD-Patienten und -Patientinnen untersucht wurde (Tahara et al. 2020).

In allen Studien wurde der primäre Endpunkt erreicht, und in Deutschland wurde im August 2019 Eculizumab als erste Therapie zur Behandlung der AQP4-IgG-positiven NMOSD mit schubförmigem Krankheitsverlauf (= ab dem zweiten Schub) als Mono- oder Add-on Therapie zugelassen. Im Juni 2021 wurde Satralizumab für die Behandlung der AQP4-IgG positiven NMOSD als Mono- oder Add-on Therapie ab einem Alter von 12 Jahren von der EMA zugelassen. Im Mai 2022 erhielt Inebilizumab von der EMA ebenfalls die Zulassung für die Behandlung der AQP4-IgG positiven NMOSD. Zudem wurde im Juni 2020 in Japan Rituximab für die Therapie der NMOSD zugelassen.

Ravulizumab, als sogenannter Recycling-Antikörper eine Weiterentwicklung von Eculizumab, zeigte ebenfalls in einer offenen Phase III Studie (CHAMPION-NMOSD Studie; Pittock et al. 2023) positive Effekte mit einer sehr deutlichen Schubratenreduktion bei AQP4-IgG positiver NMOSD. Das Design der Studie, das als Kontrollbedingung zwar die Plazebo-Gruppe der Eculizumab Zulassungsstudie herangezogen hat, zum Einschluss in die Behandlungsgruppe aber eine geringere Krankheitsaktivität als in der Eculizumabstudie vorausgesetzt hat, ist durchaus kritisch zu sehen. Ravulizumab erhielt im Mai 2023 von der EMA die Zulassung für die Behandlung der AQP4-IgG positiven NMOSD.

Satralizumab, Inebilizumab und Ravulizumab können ab dem ersten Erkrankungsschub eingesetzt werden.

Bis 2019 basierte die Behandlung der NMOSD auf prospektiven und retrospektiven Fallserien, Expertenmeinungen sowie Fallberichten, und Empfehlungen schlossen in der Regel AQP4-IgG-positive und -negative Patientinnen und Patienten ein. In der Zeit vor der Zulassung der spezifischen therapeutischen Antikörper wurde neben Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil (MMF) vor allem der monoklonale Anti-CD20-Antikörper Rituximab zunehmend angewendet, sodass hierfür viel Erfahrung auch in der Langzeittherapie besteht. Auswertungen des deutschlandweiten NMOSD-Registers der Neuromyelitis-optica-Studiengruppe (NEMOS) zeigten dabei positive Effekte von Rituximab und Azathioprin auf den Erkrankungsverlauf der NMOSD, und auch für MMF

liegen Daten vor (Stellmann et al. 2017; Huang et al. 2018; Giovanelli et al. 2021; Wang et al. 2021; Häußler et al. 2025).

Außerdem gibt es Fallserien, retrospektive Studien und eine offene randomisierte Phase II Studie (Vergleichsstudie mit Azathioprin) zum Einsatz des gegen den Interleukin-6 Rezeptor (IL6R) gerichteten monoklonalen Antikörpers Tocilizumab in der Therapie der therapierefraktären oder hochaktiven NMOSD (Araki et al. 2014; Zhang et al. 2020; Ringelstein et al. 2021), die eine Schubratenreduktion gezeigt haben, sodass Tocilizumab in den letzten Jahren zunehmend bei der NMOSD eingesetzt wurde.

Diese Therapien (Rituximab, Azathioprin, MMF und Tocilizumab) sind jedoch alle *off-label*, und es liegen zu diesen Medikamenten im direkten Vergleich der Wirksamkeit untereinander keine Daten aus randomisiert-doppelblinden Studien vor.

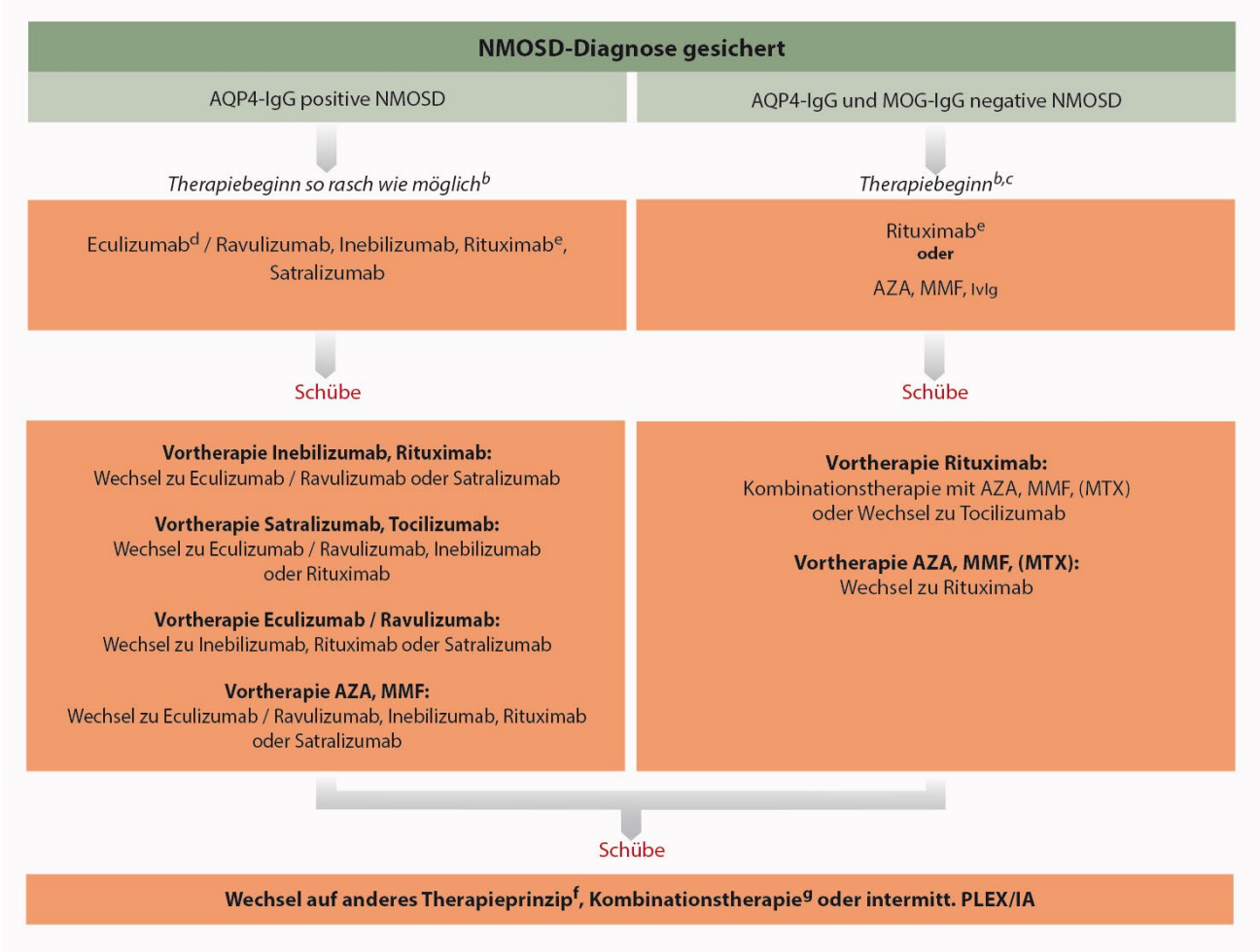
F.3.2 Therapieentscheidungen bei NMOSD

Empfehlungen zum Einsatz der neuen Therapien bei der AQP4-IgG positiven NMOSD und allgemein zum Einsatz aller Therapien bei der NMOSD wurden von Expertengruppen vorgestellt und publiziert (Paul et al. 2023; Kümpfel et al. 2024).

Direkte Vergleichsstudien zwischen den Medikamenten liegen nicht vor. Mit zunehmender Verfügbarkeit und Anwendung werden nun aber die Erfahrungen mit den spezifisch für die Behandlung der NMOSD zugelassenen Biologika publiziert, wobei Daten zu Wechseln zwischen monoklonalen Antikörpern noch begrenzt sind. Die meisten Daten liegen aus den Zulassungsstudien für den Wechsel von Rituximab auf Eculizumab/Ravulizumab, Inebilizumab oder Satralizumab vor und zeigen eine Stabilisierung des Erkrankungsverlaufes im Fall vorheriger Krankheitsaktivität. Dies bestätigt sich auch in Post-Marketing Daten (Flanagan et al. 2022; Osborne et al. 2024; Ringelstein et al. 2024; Abboud et al. 2025; Javed et al. 2025; Lee et al. 2025). Real-Word Daten legen nahe, dass die Effekte auf die Schubratenreduktion für die Komplementinhibitoren Eculizumab und Ravulizumab am stärksten ausgeprägt sind (Häußler et al. 2025; Javed et al. 2025; Liu et al. 2025; Bilodeau et al. 2026) und für eine hochaktive und schwer verlaufende NMOSD eine gute Therapieoption darstellen.

Auch Netzwerk-Metaanalysen aus den Daten der Zulassungsstudien für Eculizumab / Ravulizumab, Satralizumab und Inebilizumab ergaben, dass Eculizumab und Ravulizumab die höchste Wirksamkeit bezüglich der Schubratenreduktion aufweisen (Wingerchuk et al. 2022; Clardy et al. 2024), auch im Vergleich mit Rituximab (John et al. 2025).

Abbildung F2: NMOSD-Langzeittherapie[a]



[a] Nur Eculizumab / Ravulizumab, Inebilizumab und Satralizumab haben eine Zulassung. Bei der Wahl der Therapie Empfehlungen F18 und F19 beachten.

[b] bei Beginn oder Wechsel einer Immuntherapie überlappend orale Steroide über bis zu 3-6 Monate (Empfehlung F16)

[c] Therapiebeginn insbesondere bei initial schwerem erstem Schub (LETM, schwere ON)

[d] zugelassen ab dem zweiten Schub

[e] bei Kinderwunsch Rituximab bevorzugen

[f] Es liegen nur wenig Erfahrungen zu mehrfachen Therapiewechseln vor. Daher können keine eindeutigen Empfehlungen zu Therapiesequenzen ausgesprochen werden.

[g] Zu Rituximab, Satralizumab und Eculizumab / Ravulizumab können klassische Immunsuppressiva (Azathioprin / MMF) *add-on* gegeben werden.

Abkürzungen: AZA Azathioprin, IvIg intravenöse Immunglobuline, MMF Mycophenolat Mofetil, MTX Methotrexat.

Aufgrund der Wirkmechanismen und der Daten aus den Studien ist wahrscheinlich von einer unterschiedlichen Dauer bis zum Wirkeintritt hinsichtlich Schubreduktion auszugehen. Dieser ist für Eculizumab und Ravulizumab sehr rasch (Ortiz et al. 2024). Bei einer immunsuppressiven Therapie mit Azathioprin kann hingegen die Wirklatenz bis zu sechs Monaten betragen. Inwieweit sich diese Therapien bei raschem Therapiebeginn unmittelbar nach Behandlung eines Erkrankungsschubes auch positiv auf die Rückbildung Schub-assoziierter Beschwerden auswirken, ist unklar und muss in zukünftigen Studien untersucht werden.

Die Langzeiterfahrungen zu allen neuen Medikamenten aus den Studien zur NMOSD sind noch begrenzt. Es liegen aber inzwischen Daten aus den offenen Verlängerungsstudien aller monoklonalen Antikörper vor, welche über Jahre anhaltende positive Effekte zeigen.

Mögliche zusätzliche Effekte auf begleitende Autoimmunerkrankungen, die bei der NMOSD häufig vorkommen, sind in den Studien nicht ausreichend untersucht. Für Kollagenosen sind positive Effekte am ehesten durch anti-CD20 gerichtete Therapien anzunehmen, da hierfür Daten aus der Rheumatologie vorliegen. Ebenso liegen kaum Daten zu Therapiesequenzen vor, insbesondere im Kontext von Nebenwirkungen, Komorbiditäten, Impfstrategien und höherem Alter - oder bei nicht ausreichender Effektivität unter einer der Therapien. Eine zusätzliche immunsuppressive Therapie ergab in den Zulassungsstudien zu Eculizumab, Ravulizumab und Satralizumab keine Hinweise auf additive Therapieeffekte. In einer Studie aus Korea zeigte sich, dass Rituximab im Vergleich zu Azathioprin und MMF auch im höheren Alter (> 65 Jahre) wirksamer das Auftreten von Schüben verhindert bei gleichem Nebenwirkungsprofil (Kim et al. 2024).

Daten zur Behandlung der seronegativen NMOSD sind nur eingeschränkt vorhanden, und für diese Patientinnen und Patienten steht weiterhin keine zugelassene Therapie zur Verfügung.

Untersuchungen zum Einsatz der Medikamente vor bzw. während der Schwangerschaft liegen ebenfalls nur begrenzt vor (siehe Kapitel F.4.2).

Inwieweit notwendige Impfungen vor Beginn einer Therapie oder erst unter Therapie erfolgen sollen, ist u. a. von der Krankheitsaktivität abhängig und muss individuell entschieden werden. Für die bei Behandlung mit einem Komplementinhibitor zwingend vorgeschriebene Meningokokkenimpfung liegt eine Fallserie vor, in der das Auftreten von Schüben mit der Meningokokkenimpfung vor Beginn einer Therapie mit Eculizumab assoziiert war (Ringelstein et al. 2024). In einem Expertenkonsensus wird daher bei kürzlichem Erkrankungsschub einer NMOSD der rasche Beginn der Therapie ohne vorherige Vakzinierung unter antibiotischem Schutz empfohlen, um dann unter Eculizumab / Ravulizumab die die Impfung zu ergänzen (Berthele et al. 2025). Inwieweit ein erhöhtes Risiko für Erkrankungsschübe generell nach Impfungen bei

Diagnosestellung bzw. nach kürzlichem Erkrankungsschub besteht, ist nicht bekannt. Daten zur Auswirkung einer bestehenden Langzeitimmuntherapie oder einer kürzlichen Schubtherapie auf die Impfantwort sind wenig belastbar.

Empfehlung F17 **(starker Konsens)**: Für die Erstlinientherapie der AQP4-IgG-positiven NMOSD sollen (in alphabetischer Reihung) Eculizumab[57], Inebilizumab, Ravulizumab, Rituximab[58] oder Satralizumab eingesetzt werden.

Geprüft 2025

Empfehlung F18 **(starker Konsens)**: Bei der Auswahl der Immuntherapie der NMOSD sollen folgende Faktoren berücksichtigt werden:

- AQP4-IgG-Antikörperstatus
- Krankheitsaktivität einschließlich Schweregrad und Remission früherer Schübe
- Kombinationsmöglichkeit mit anderen Immuntherapien / Immunsuppressiva

Geprüft 2025

Empfehlung F19 **(starker Konsens)**: Weitere Faktoren, die in die Therapieentscheidung einfließen sollten, sind (in alphabetischer Reihenfolge):

- Alter
- Art der Applikation / *Compliance*
- Begleiterkrankungen
- Familienplanung
- Impfwillen / Notwendigkeit von Impfungen
- Langzeiterfahrungen
- Wunsch der Patientin / des Patienten
- Sozioökonomische Aspekte
- Verträglichkeit und Nebenwirkungen
- Vortherapien
- Wirkeintritt und Wirkdauer
- Wirkmechanismus

Geprüft 2025

[57] ab dem zweiten Schub
[58] Off-label Use

Empfehlung F20 **(starker Konsens)**: Patientinnen und Patienten mit NMOSD, die einen stabilen Erkrankungsverlauf und gute Verträglichkeit unter einer Off-label-Therapie aufweisen, sollten nach individueller Aufklärung und Risiko-Nutzenabwägung nicht umgestellt werden.

Modifiziert 2025

Empfehlung F21 **(starker Konsens)**: Der Therapiebeginn bei *aktiver* NMOSD sollte nicht durch Impfungen verzögert werden.

Neu 2025

In Bezug auf die NMOSD ist eine Monotherapie mit einem monoklonalen Antikörper anzustreben; von einer Kombination mit einem Immunsuppressivum ist kein therapeutischer Zugewinn zu erwarten. Eine solche Kombination kann aber bei begleitenden Autoimmunerkrankungen sinnvoll und notwendig sein.

Bei Beginn einer Off-label Immuntherapie soll die Patientin bzw. der Patient schriftlich darüber aufgeklärt werden, dass keine Zulassung für den Einsatz dieser Therapie besteht.

Empfehlung F22 **(starker Konsens)**: Kann bei einer AQP4-IgG-seropositiven oder -seronegativen NMOSD eine Therapie wegen Nebenwirkungen / Unverträglichkeiten nicht fortgesetzt werden, soll ein Therapiewechsel erfolgen. Nebenwirkungen, die zur Therapieumstellung führen, sollten in der Regel abgeklungen sein, bevor eine Folgetherapie eingeleitet wird.

Geprüft 2025

Empfehlung F23 **(starker Konsens)**: Bei Krankheitsaktivität unter Vortherapie soll unter Berücksichtigung individueller Risikofaktoren* ein Therapiewechsel erfolgen. Bei Therapieumstellungen soll die Möglichkeit additiver therapeutischer Risiken durch sequenzielle Immuntherapien berücksichtigt werden und in jede Therapieentscheidung einfließen.

Geprüft 2025

*siehe Empfehlung F19.

Empfehlung F24 **(starker Konsens)**: Bei AQP4-IgG- und MOG-IgG[59]-negativer NMOSD

- sollte bei schwerem ersten Erkrankungsschub eine Therapie mit Rituximab[60] erfolgen.
- sollte bei Krankheitsaktivität unter Vortherapie mit Azathioprin[60] oder Mycophenolat Mofetil[68] eine Umstellung auf Rituximab[60] erfolgen.
- kann bei Krankheitsaktivität unter Vortherapie mit Rituximab[60] eine Kombinationstherapie mit einem klassischen Immunsuppressivum[60] erfolgen oder eine Umstellung auf Tocilizumab[60] erwogen werden.

Geprüft 2025

F.3.3 Kombinationstherapien und intermittierende Apherese

Auch wenn die zusätzliche Gabe einer immunsuppressiven Therapie in den Zulassungsstudien mit Eculizumab, Ravulizumab und Satralizumab keine bessere Wirksamkeit gezeigt hat, kommen nach individueller Risiko-Nutzenabwägung bei therapierefraktärer NMOSD Kombinationen von klassischen Immunsuppressiva (Azathioprin, MMF, Methotrexat) und auch langfristig angewendeten oralen Steroiden zusätzlich zu Eculizumab, Ravulizumab, Rituximab oder Satralizumab / Tocilizumab zum Einsatz. Bei Kombinationstherapien muss explizit über erhöhte Risiken von opportunistischen Infektionen einschließlich einer PML aufgeklärt werden, und es sollte insbesondere bei längerfristigen Steroidtherapien eine Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie-Prophylaxe erwogen werden.

In Einzelfällen wurde über eine Stabilisierung der NMOSD durch eine intermittierende Apheresetherapie berichtet (Miyamoto et al. 2009; Viswanathan et al. 2021).

Empfehlung F25 **(Konsens)**: Auch bei AQP4-IgG-positiver NMOSD kann bei anhaltenden Schüben trotz ausreichend langer und ausreichend dosierter Vorbehandlung mit zwei monoklonalen Antikörpern[61] eine Kombinationstherapie oder eine intermittierende Apheresetherapie erwogen werden.
Geprüft 2025

59 siehe Kapitel G
60 Off-label Use
61 Eculizumab, Inebilizumab, Rituximab, Satralizumab, Tocilizumab (in alphabetischer Reihenfolge)

F.3.4 Weitere therapeutische Optionen

Bei weiteren Schüben unter den oben genannten Medikamenten trotz ausreichend langer Therapiedauer und Dosis oder bei Nebenwirkungen stehen weitere Therapieoptionen und auch Kombinationstherapien sowie experimentelle Therapien (z.B. Bortezomib: Zhang et al. 2017; aHSCT: Nabizadeh et al. 2022; CAR-T Zelltherapie: Qin et al. 2023) zur Diskussion. Diese jeweils individuelle Therapieentscheidung hängt u. a. ab vom AQP4-IgG-Status, vom Alter der Patientin bzw. des Patienten, von Nebenwirkungen und Begleiterkrankungen.

Ofatumumab

Es liegen Fallberichte und -serien zur Behandlung der AQP4-IgG-positiven NMOSD mit dem für die MS zugelassenen anti-CD20 Antikörper Ofatumumab vor. In einer multizentrischen retrospektiven Studie aus China mit 112 NMOSD-Patientinnen und Patienten zeigte sich eine klare Reduktion der jährlichen Schubrate (Yang et al. 2025).

Tocilizumab

Es gibt Fallserien und eine offene randomisierte Phase II Studie als Vergleichsstudie mit Azathioprin (TANGO-Studie) zum Einsatz des monoklonalen Antikörpers Tocilizumab in der Therapie der therapierefraktären oder hochaktiven NMOSD (Araki et al. 2014; Zhang et al. 2020; Ringelstein et al. 2015).

Empfehlung F26 **(Konsens)**: Bei AQP4-IgG-positiver NMOSD kann in Einzelfällen eine Off-label Therapie mit Tocilizumab erwogen werden.

Geprüft 2025

Immunglobuline

In einzelnen Fallberichten wurde eine Schubratenreduktion durch hochdosierte intravenöse Immunglobuline (IvIg) beschrieben; diese wurden teilweise zusätzlich zu einer bestehenden immunsuppressiven Therapie verabreicht (Okada et al. 2007; Viswanathan et al. 2015; Lim et al. 2020). Dabei wird in Anlehnung an andere neuroimmunologische Erkrankungen mit Immunglobulinen einmal monatlich in hohen Dosen (0,4–1g/kg KG/Monat i. v.) therapiert (Fazekas et al. 2008; Eftimov et al. 2013).

Empfehlung F27 **(Konsens)**: Bei vorliegender Kontraindikation (z. B. schwere Infektionen) für eine immunsuppressive Therapie kann der Einsatz von i. v. Immunglobulinen (IvIg) erwogen werden.

Geprüft 2025

Mitoxantron, Methotrexat und Cyclophosphamid

Für Mitoxantron konnten positive Effekte und eine Stabilisierung des Erkrankungsverlaufs bei Patientinnen und Patienten mit NMOSD gezeigt werden (Kim et al. 2011; Cabre et al. 2013).

Cyclophosphamid ist keine Therapiealternative in der Behandlung der NMOSD; einzelne Berichte zeigen eine nicht ausreichende Wirksamkeit (Bichuetti et al. 2012).

Empfehlung F28 **(starker Konsens)**: Aufgrund des Nebenwirkungsprofils und der begrenzten Therapiedauer sollen Mitoxantron und Cyclophosphamid nicht mehr bei der NMOSD zum Einsatz kommen.

Geprüft 2025

In einigen Fallserien konnten positive Effekte von Methotrexat, meist in Kombination mit zusätzlich niedrig dosierten oralen Steroiden, auf den Erkrankungsverlauf der NMOSD gezeigt werden (Kitley et al. 2013; Ramanathan et al. 2014).

Empfehlung F29 **(Konsens)**: Methotrexat kann bei Betroffenen mit Kontraindikationen / intolerablen Nebenwirkungen für bzw. unter anderen Immunsuppressiva und / oder bei Patientinnen und Patienten mit rheumatologischen Begleiterkrankungen in Einzelfällen erwogen werden.

Geprüft 2025

F.3.5 Ungeeignete Therapien bei NMOSD

Für Beta-Interferone, Glatirameroide, Natalizumab, S1P-Rezeptor Modulatoren, Dimethylfumarat und Alemtuzumab konnten ungünstige Effekte mit Auftreten von vermehrten und auch schweren Schüben oder eine nicht ausreichende Wirksamkeit auf den Erkrankungsverlauf der NMOSD gezeigt werden (Palace et al. 2010; Kleiter et al. 2012; Min et al. 2012; Ayzenberg et al. 2016; Azzopardi et al. 2016; Kowarik et al. 2016; Papeix et al. 2017; Yamout et al. 2017).

Empfehlung F30 **(starker Konsens)**: Interferone, Glatirameroide, Natalizumab, S1P-Rezeptor Modulatoren, Fumarate und Alemtuzumab sollen für die Behandlung der NMOSD nicht eingesetzt werden.

Geprüft 2025

F.3.6 Dauer der Immuntherapie bei NMOSD

Insgesamt gibt es nur wenig Erfahrungen mit dem Absetzen von Dauertherapien bei NMOSD-Patientinnen und -Patienten, auch nach jahrelanger Schubfreiheit (Weinfurtner et al. 2015; Kim et al. 2021). In einer Untersuchung aus Korea erlitten 14 von 17 Betroffenen (82%), die nach mehrjähriger Schubfreiheit (Median 63 Monate) ihre Therapie beendeten (n=11 mit Azathioprin behandelt), innerhalb von sechs Monaten (Median) wieder einen Erkrankungsschub, bei drei Betroffenen war dieser sehr schwer (Kim et al. 2021). In einer retrospektiven Analyse aus Frankreich konnte gezeigt werden, dass sowohl die Deeskalation einer Rituximabtherapie (Verlängerung der Infusionsintervalle oder Umstellung auf eine orale immunsuppressive Therapie) als auch ein Beenden der Rituximabtherapie mit einem Risiko für nachfolgende Schübe assoziiert sein kann (Demuth et al. 2023).

Empfehlung F31 **(Konsens)**: Die Immuntherapie sollte insbesondere bei AQP4-IgG-positiver NMOSD dauerhaft fortgeführt werden unter Risiko-Nutzen-Abwägung bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit.

Geprüft 2025

F.4 Besondere Situationen

F.4.1 NMOSD im Kindesalter

Die NMOSD bei Kindern ist im deutschsprachigen Raum eine insgesamt seltene Erkrankung. Wie bei den Erwachsenen finden sich Kinder und Jugendliche mit simultanen oder konsekutiven Episoden einer Optikusneuritis oder transversen Myelitis, bei denen sich AQP4-IgG im Serum nachweisen lassen. Daneben gibt es Kinder, die bei gleichem klinischem Bild weder AQP4-IgG noch MOG-IgG aufweisen (Lechner et al. 2016 und 2020). Zahlenmäßig scheint bei Kindern und Jugendlichen aber ein NMOSD Phänotyp zu überwiegen, bei dem sich MOG-IgG im Serum nachweisen lassen (Boesen et al. 2019).

Insbesondere bei positivem AQP4-IgG Antikörperstatus gibt es neben Azathioprin und Mycophenolat Mofetil ebenso wie bei Erwachsenen gute Erfahrungen mit Rituximab (Nosadini et al. 2016; Paolilo et al. 2020; Tenembaum & Yeh 2020; Pizolato Umeton et al. 2023). Satralizumab ist für Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren zur Behandlung der AQP4-IgG positiven NMOSD zugelassen, wobei die Erfahrungen zur Behandlung in diesem Alter noch begrenzt sind: in der Phase III Studie SAkuraSky wurden nur sieben Jugendliche (13-18 Jahre, mittleres Alter 15,4 Jahre) eingeschlossen; vier Betroffene (davon nur eine/r AQP4-IgG positiv) waren in der Verumgruppe und wurden mit

Satralizumab behandelt (Yamamura et al. 2019). In Einzelfallberichten wurde über die Wirksamkeit von Eculizumab bei Kindern mit NMOSD berichtet (Enriquez et al. 2024; Soni et al. 2025). Aktuell läuft eine Studie zum Einsatz von Ravulizumab bei Kindern mit AQP4-IgG positiver NMOSD. In eine Fallserie mit 4 Kindern (7, 10, 15 und 17 Jahre, alle mit AQP4-IgG positiver NMOSD) wurde über den erfolgreichen Einsatz von Inebilizumab berichtet (Dinov et al. 2025).

F.4.2 NMOSD und Schwangerschaft

Da deutlich mehr Frauen als Männer an einer NMOSD erkranken und sich die Erkrankung häufig im jungen Erwachsenenalter manifestiert, spielen Fragen zur Familienplanung bei der NMOSD eine wichtige Rolle (Borisow et al. 2017; Mao-Draayer et al. 2020; Vukusic et al. 2023; Rotstein et a al. 2026). Insgesamt gibt es nur begrenzt Daten zur Schwangerschaft bei der NMOSD, insbesondere im Kontext mit Therapien.

Da AQP4 sowohl zentral in Kerngebieten des Hypothalamus aber auch in der Plazenta exprimiert wird, kann ein negativer Einfluss von anti-AQP4 Antikörpern auf die Fertilität und auf den Schwangerschaftsverlauf bei Patientinnen mit NMOSD nicht ausgeschlossen werden (Saadoun et al. 2013; Borisow et al. 2018). In einzelnen Studien ergaben sich Hinweise auf erhöhte Spontanabortraten (bis 40%) und vermehrtes Auftreten von Prä-/ Eklampsien (Fragoso et al. 2013; Nour et al. 2016; Shosha et al. 2017; Mao-Draayer et al. 2020), allerdings bleibt unklar, inwieweit auch Alter, Komorbiditäten und andere Ursachen als die NMOSD selbst hier eine Rolle spielen (Collongues et al. 2021).

Andere Autoimmunerkrankungen, die gehäuft mit einer NMOSD auftreten, wie ein Lupus Erythematodes, ein Sjögren Syndrom oder auch eine Myasthenia gravis können zum einen mit vermehrten Schwangerschaftskomplikationen einhergehen oder sich ihrerseits ebenfalls in der Schwangerschaft verschlechtern (Mao-Draayer et al. 2020; Cavalli et al. 2022). Im Kontext von anti-Ro / SS-A und anti-La / SS-B Antikörpern ist vor allem ein schwerer kongenitaler AV-Block beschrieben (Martínez-Sánchez et al. 2017). Bislang gibt es keine Berichte über eine klinische Manifestation einer NMOSD bei Neugeborenen trotz Nachweis von anti-AQP4-IgG im Serum bei den Neugeborenen postpartal (Ringelstein et al. 2013; Shimizu et al. 2016).

In mehreren Studien wurde ein Anstieg der Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft und insbesondere postpartal (teilweise höher als vor der Schwangerschaft und bis zu 3-6 Monate nach Entbindung), aber auch über eine Häufung von NMOSD-Erstmanifestation nach einer Schwangerschaft berichtet (Kim et al. 2012; Shimizu et al. 2016; Klawiter et al. 2017; Tong et al. 2018; Collongues et al. 2021; Leite et al. 2023). Teilweise waren diese Schübe schwer, zeigten eine schlechte Remission und gingen daher mit einer Behinderungsprogression einher (Kümpfel et al. 2020). Als Risikofaktoren für das Auftreten von Schüben während der Schwangerschaft und / oder postpartal sind ein positiver AQP4-IgG Serostatus, hohe AQP4-IgG Titer, ein junges Alter,

die Krankheitsaktivität vor der Schwangerschaft, aber vor allem eine fehlende, unzureichende oder beendete Immuntherapie beschrieben (Kim et al. 2020; Kümpfel et al. 2020; Wang et al. 2020 und 2022, Collongues et al 2021; Deng et al 2022; Gheorghiu et al. 2026). Die Dauer der Therapie mit Rituximab und auch Latenz der letzten Gabe vor einer Schwangerschaft scheint ebenfalls einen Einfluss auf die Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft zu haben (Kümpfel et al. 2020).

Eine Behandlung von Erkrankungsschüben in der Schwangerschaft bei Patientinnen mit NMOSD ist möglich. Zum Einsatz von Glukokortikoiden und auch einer Immunadsorption in der Schwangerschaft und Stillzeit gelten analog die Ausführungen dieser Leitlinie zur Schubtherapie bei der Multiplen Sklerose (s. Kapitel B).

Die meisten Daten zur langfristigen Immuntherapie bei der NMOSD im Kontext einer Schwangerschaft liegen für Azathioprin, niedrig dosierten oralen Glukokortikoiden und Rituximab vor, wobei die Daten zum Einsatz während einer bestehenden Schwangerschaft (vor allem im dritten Trimenon) begrenzt sind (D'Souza et al 2020; Kim et al. 2020; Kümpfel et al. 2020; Munger und Samkoff 2020; Collongues et al. 2021; Seyed Ahadi et al. 2021). Andere Immunsuppressiva wie MMF, Mitoxantron oder Methotrexat sind teratogen und in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Die langanhaltenden biologischen Effekte von Rituximab und bisher schon gesammelten Erfahrungen - auch mit anderen anti-CD20 Antikörpern bei der Behandlung der Multiplen Sklerose - stellen ein Argument für den Einsatz von Rituximab bei Patientinnen mit Kinderwunsch dar. Eine rasche Wiederaufnahme einer Therapie nach Entbindung kann das Risiko für postpartale Schübe senken: Dies ist vor allem für Rituximab gezeigt worden, wenn es zuletzt vor Eintritt der Schwangerschaft gegeben wurde. Zur Behandlung mit Rituximab im Kontext einer Schwangerschaft bei Patientinnen mit NMOSD sei zudem auf das Kapitel D.5.3.6 dieser Leitlinie verwiesen.

Zur Behandlung mit Azathioprin während einer Schwangerschaft gibt es viel Erfahrung aus anderen Autoimmunerkrankungen, und es ergeben sich bislang keine eindeutigen teratogenen Risiken. In einer größeren Schwangerschaftsregisterstudie aus Schweden (meist Behandlung bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen) ergaben sich allerdings Hinweise auf eine erhöhte Inzidenz von kardialen Septumdefekten, Frühgeburten und ein niedrigeres Geburtsgewicht bei Behandlung mit Azathioprin im ersten Trimester (Cleary und Källén 2009). Azathioprin bzw. sein Metabolit 6-Mercaptopurin geht in die Muttermilch über; die Menge, die dann beim Säugling nachweisbar ist, hängt u.a. vom Metabolisierungsstatus der Mutter und damit der Menge sowie vom zeitlichen Abstand zur Medikamenteneinnahme ab. In einzelnen Fallserien war die gemessene Menge an 6-Mercaptopurin bei den gestillten Säuglingen sehr gering oder nicht nachweisbar (Sau et al. 2007).

Für Eculizumab gibt es einzelne Fallberichte zur durchgehenden Behandlung mit Eculizumab/Ravulizumab bei Patientinnen mit AQP4-IgG-positiver NMOSD (Jacob et al.

2025; Tommaso et al. 2025); für den Einsatz in der Schwangerschaft liegen aber vor allem Daten aus anderen Indikationen (v. a. PNH) vor. Bei 260 Fällen mit bekanntem Ausgang (von 434 berichteten Schwangerschaften) zeigten sich bisher keine negativen Effekte auf Schwangerschaftsverlauf und -Ausgang (Socié et al. 2019). In einzelnen Untersuchungen konnten Eculizumab und Ravulizumab im Nabelschnurblut nachgewiesen werden (Kelly et al. 2015; Jacob et al. 2025). Es ist davon auszugehen, dass insbesondere bei Behandlung nach der 20. Schwangerschaftswoche Eculizumab / Ravulizumab über die Plazentaschranke den fetalen Kreislauf erreichen. Inwieweit das Risiko für Meningokokkenerkrankungen oder andere bakterielle Infektionen durch bekapselte Bakterien beim Neugeborenen dadurch erhöht sein kann, ist nicht bekannt. Möglicherweise kann eine Auffrischungsimpfung für Meningokokken in der Schwangerschaft (3. Trimenon) dieses Risiko senken; Daten hierzu liegen jedoch nicht vor. Bei 10 von 25 Neugeborenen, die gestillt wurden, konnte die Muttermilch untersucht werden und Eculizumab wurde nicht nachgewiesen (Kelly et al. 2015).

Zur Behandlung mit Satralizumab in der Schwangerschaft liegen bis auf Einzelfallberichte bislang wenig publizierte Daten vor (Yoshida et al. 2023; Nakashima et al. 2024; Luo et al. 2025; Yaguchi et al. 2025). Für Tocilizumab existieren Daten aus der Behandlung anderer Erkrankungen (rheumatologisch, COVID-19) ohne eindeutige Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten von Malformationen; möglicherweise besteht ein gering erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit (Hoeltzenbein et al. 2016; Nana et al. 2024). Zu Inebilizumab liegen bisher keine publizierten Daten im Kontext einer Schwangerschaft bei NMOSD vor.

Immuntherapie bei Kinderwunsch und in der Schwangerschaft

Empfehlung F32 **(starker Konsens)**: Die Familienplanung soll bei Erstdiagnose und Beginn einer Intervalltherapie bei Frauen und Männern mit NMOSD berücksichtigt werden und Betroffene zum Verlauf der NMOSD während und nach einer Schwangerschaft beraten werden. Eine Schwangerschaft sollte möglichst in einer stabilen Phase der Erkrankung geplant werden. Der Einfluss begleitender Komorbiditäten auf die Schwangerschaft und den Fötus bzw. das Neugeborene sollten berücksichtigt werden.

Geprüft 2025

Empfehlung F33 **(starker Konsens)**:
Eine langzeitprophylaktische Therapie soll nicht aufgrund eines Schwangerschaftswunsches beendet werden.

Geprüft 2025

Empfehlung F34 **(Konsens)**:
Aufgrund der bisherigen Erfahrungen zur Sicherheit stellt Rituximab eine gute Option für Patientinnen mit Kinderwunsch dar.

Geprüft 2025

Empfehlung F35 **(starker Konsens)**: Nach sorgfältiger Risiko-Nutzenabwägung und unter regelmäßigem Monitoring der Blutbildparameter kann eine Fortführung der Therapie mit Azathioprin, Rituximab, Inebilizumab, Eculizumab / Ravulizumab und Satralizumab bei AQP4-IgG-positiver NMOSD während der Schwangerschaft erwogen werden.
Die Fortführung der Therapie in der Schwangerschaft ist abhängig von der Krankheitsaktivität vor Schwangerschaft, der Wirksamkeit und Wirkdauer der Therapie und soll unter Berücksichtigung des Patientinnenwunsches entschieden werden.
Geprüft 2025

Empfehlung F36 **(starker Konsens):**
Bei Behandlung mit Azathioprin, Rituximab, Inebilizumab, Eculizumab / Ravulizumab oder Satralizumab während der Schwangerschaft und insbesondere über die 20. Schwangerschaftswoche hinaus sollen Blutbilduntersuchungen (bei Behandlung mit Rituximab oder Inebilizumab mit Bestimmung der B-Zellen und der Serumimmunglobulinwerte) beim Neugeborenen erfolgen und bei Impfungen beim Neugeborenen berücksichtigt werden.
Geprüft 2025

Empfehlung F37 **(starker Konsens)**: Vor Beginn einer Therapie mit MMF oder Methotrexat soll bei Frauen in gebärfähigem Alter ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen. MMF oder Methotrexat sollen bei Kinderwunsch nicht begonnen werden. MMF soll sechs Wochen und Methotrexat 12 Wochen vor geplanter Schwangerschaft beendet werden.

Geprüft 2025

Empfehlung F38 **(starker Konsens)**: Falls eine langzeitprophylaktische Therapie während der Schwangerschaft beendet bzw. pausiert wurde, sollte diese zeitnah nach Entbindung wieder aufgenommen werden, um postpartale Schübe zu verhindern.

Geprüft 2025

Schubtherapie

Empfehlung F39 **(starker Konsens)**:

Zur Behandlung von Schüben können analog zur Multiplen Sklerose (siehe Kapitel B) Glukokortikoide und eine Immunadsorption eingesetzt werden.

Eine längerfristige orale Steroidtherapie – wie sie bei der NMOSD häufiger zum Einsatz kommt – kann nach Risiko-Nutzen Abwägung in der Schwangerschaft erfolgen. Dabei soll die möglichst niedrigste Steroiddosis angestrebt werden und es soll an Hypoglykämien und / oder Elektrolytstörungen sowie eine Nebennierenrindeninsuffizienz beim Neugeborenen gedacht werden.

Geprüft 2025

Stillzeit

Empfehlung F40 **(starker Konsens)**:

Die Gabe von monoklonalen Antikörpern (Inebilizumab, Eculizumab / Ravulizumab, Rituximab und Satralizumab) kann während der Stillperiode erfolgen; die Therapie sollte dann idealerweise nicht vor 1-2 Wochen postpartal begonnen werden (nach Milcheinschuss/Kolostrum).

Geprüft 2025

G. MOG-IgG assoziierte Erkrankung (MOGAD)

G.1 Diagnose, Differenzialdiagnose, Prognose

Für die diagnostischen Kriterien der MOGAD s. Abbildung G1.

G.1.1 Definition und Epidemiologie

Immunoglobulin-G-(IgG)-Antikörper mit Spezifität für konformationelle Epitope des humanen Volllängen-Myelin-Oligodendrozyten-Glykoproteins (MOG-IgG) kennzeichnen eine distinkte Enzephalomyelitis, die als eigenständige Krankheitsentität von der MS und NMOSD abzugrenzen ist (engl. *MOG antibody associated disease* (MOGAD)).

Die MOGAD ist eine seltene Erkrankung und - bislang begrenzte - weltweite Daten zur Häufigkeit legen eine Prävalenz von 1.3 bis 2,5/100.000 nahe, wobei kein Nord-Süd Gradient beobachtet wird wie bei der MS (Hor & Fujihara 2023). Epidemiologische Daten aus Deutschland liegen nicht vor; Erfahrungen u.a. aus der Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS) legen nahe, dass die MOGAD etwas häufiger als die AQP4-IgG positive NMOSD ist. Die MOGAD tritt in jedem Lebensalter auf mit einem mittleren Erkrankungsalter um die 30 Jahre bei Erkrankungsbeginn, wobei 30% der Fälle im Kindes- und Jugendalter beobachtet werden. Im Gegensatz zur NMOSD zeigt sich nur ein gering häufigeres Auftreten bei Frauen im Vergleich zu Männern (1,2–1,5: 1).

Pathognomonisch für die MOGAD sind IgG-Autoantikörper gegen das Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG). Histologische Befunde legen nahe, dass sich die MOG-IgG assoziierte Erkrankung auch in neuropathologischen Merkmalen von der NMOSD unterscheiden (Höftberger et al. 2020).

G.1.2 Klinische Präsentation, Verlauf und Prognose

Die MOGAD nimmt bei Erwachsenen mehrheitlich einen schubförmigen und bei Kindern häufiger einen monophasischen Verlauf (Marignier et al. 2021). Das klinische und radiologische Spektrum überlappt mit dem Phänotyp der NMOSD, umfasst aber - vor allem bei Kindern - auch die akute demyelinisierende Enzephalomyelitis (ADEM), (meningo)enzephalitische Manifestationen und MS-ähnliche Erscheinungsbilder.

Häufigste Manifestationen *bei Erwachsenen* sind die rekurrierende (seltener monophasische) unilaterale oder bilaterale Optikusneuritis (rON / ON), die rekurrierende (oder monophasische) Myelitis und die Hirnstammenzephalitis. Seltener finden sich auch multifokale, ADEM-ähnliche zerebrale Symptome und (meningo)enzephalitische Präsentationen (u.a. mit kortikalen Läsionen, ggf. mit leptomeningealer Beteiligung und mit epileptischen Anfällen).

Die Prognose gilt im Vergleich zur AQP4-IgG-positiven NMOSD als günstiger, jedoch entwickelt bei schubförmig verlaufender Erkrankung ein beträchtlicher Teil der Betroffenen eine bleibende Behinderung, insbesondere durch visuelle und - in geringerem Umfang - die Mobilität einschränkende Schubresiduen (Jarius et al. 2016b; Duchow et al. 2024; Trewin et al. 2024). In einer chinesischen Studie (186 Betroffene) war die Prognose bei Patienten und Patientinnen mit vier Schüben und einer schlechten Erholung vom ersten Schub ungünstiger (ZhangBao et al. 2023). Die Wahrscheinlichkeit von residuellen Defiziten nimmt bei Schüben in höherem Alter zu (Jarius et al. 2016a–c und 2020b; Jurynczyk et al. 2017; Mariotto et al. 2017; Cobo-Calvo et al. 2018; Wildemann et al. 2020; Boudjani et al. 2023; ZhangBao et al. 2023; Duchow et al. 2024).

Inzwischen wurde deutlich, dass die Anzahl der Patentinnen und Patienten mit einem schubförmigen Verlauf nach einer längeren Beobachtungszeit (> 5 Jahre) deutlich zunimmt (Jarius et al. 2016b; Trewin et al. 2024). Ein erhöhtes Langzeit-Schubrisiko wird nach der bisherigen Datenlage angezeigt durch jüngeres Lebensalter (>18-40 Jahre), weibliches Geschlecht, eine Optikusneuritis als erste Manifestation, frühe Rezidive (innerhalb von 12 Monaten nach dem Indexereignis) und möglicherweise durch die Bindungskapazität von MOG-IgG an eine MOG-Mutante (MOG-P42S, non P42) (Huda et al. 2021; Satikijchai et al. 2022; Chen et al. 2023; Liyanage G et al. 2024; Virupakshaiah et al. 2024; El Haji et al. 2025).

Bei Kindern sind MOG-IgG Antikörper bei mehr als 30 % der Fälle eines ersten demyelinisierenden Ereignisses nachweisbar (Hennes et al. 2017). Der klinische Phänotyp ist abhängig vom Alter bei Präsentation: Hauptmanifestation bei *Kindern unter fünf Jahren* ist eine ADEM mit multifokalen neurologischen Symptomen, Enzephalopathie und großen flauen Läsionen supra- und infratentoriell; auch ausgedehnte Myelonläsionen (longitudinal extensive Myelitis) sind möglich (Rostasy et al. 2012 und 2013; Baumann et al. 2015 und 2016; Duignan et al. 2018; Hacohen et al. 2018; Boudjani et al. 2023). *Schulkinder* zeigen meist einen NMOSD-Phänotyp und *Jugendliche* eine ON. Bei einer Subgruppe von Kindern mit hohen und persistierenden MOG-Antikörpern wurden rezidivierende Verläufe (z. B. multiphasische ADEM) (Baumann et al. 2016; Waters et al. 2020), ADEM mit späterer einmaliger oder rekurrierender Optikusneuritis (Huppke et al. 2013) oder rekurrierende Optikusneuritiden beobachtet (Hennes et al. 2017). Auch Kinder mit einer autoimmun bedingten Enzephalitis und kortikalen MRT-Läsionen wurden beschrieben (Wegener-Panzer et al. 2020). In einer kürzlichen Studie wurde beobachtet, dass bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren mit MOGAD-Myelitis in 61% der Fälle und deutlich häufiger als bei Patienten und Patientinnen mit Myelitis anderer Ätiologie (seronegativ, MS) eine leptomeningeale Kontrastmittelanreicherung vorhanden und mit einem ausgedehnten Befall des Rückenmarks vergesellschaftet ist (Bartiromo et al. 2026). Vergleichbare Befunde wurden in einer weiteren Studie beobachtet (El Naggar et al. 2022).

Mehrere Studien haben gezeigt, dass MOG-IgG nicht mit einer MS im Kindesalter assoziiert ist (Ketelslegers et al. 2015). Insgesamt scheint die Prognose sowohl der monophasischen als auch der relapsierenden Verläufe bei Kindern günstiger zu sein als bei Erwachsenen. Unabhängig vom Lebensalter und anders als bei der MS, kommen stumme Läsionen in Phasen klinischer Remission nur sehr selten vor (Camera et al. 2021).

G.1.3 Einordung, Diagnose und Differenzialdiagnose

An das Vorliegen einer MOGAD sollte insbesondere bei folgenden Symptomen und Befunden gedacht werden:

- monophasische oder rezidivierende akute Optikusneuritis, insbesondere bei bilateraler Beteiligung und / oder schwerer Visusminderung bzw. Papillenödem oder langstreckigen Läsionen im vorderen Teil des N. optikus mit charakteristischer perineuraler Kontrastmittelaufnahme
- monophasische oder rezidivierende akute Myelitis, insbesondere bei langstreckigen Myelonläsionen, inkl. HWS-, BWS-, und Konus-Läsionen sowie zentraler Lokalisation und Beteiligung der grauen Substanz (sog. *H-Zeichen*)
- monophasische oder rezidivierende akute Hirnstammenzephalitis / Zerebellitis, insbesondere bei infratentoriellen zentral lokalisierten Läsionen im Pons, angrenzend an den 4. Ventrikel oder im mittleren Kleinhirnstiel (häufig bilateral und symmetrisch)
- ADEM
- zerebrale monofokale oder multifokale Symptome, u.a. bei schlecht abgrenzbaren größeren, teilweise tumefaktiven supratentoriellen Läsionen in der weißen Substanz bzw. mit Beteiligung der tiefen grauen Substanz
- monophasische oder rezidivierende akute Enzephalitis, u. a. bei kortikalen Läsionen ggf. mit leptomeningealer Beteiligung bei Patientinnen und Patienten mit epileptischen Anfällen (FLAIR-*hyperintense lesions in anti-MOG associated encephalitis with seizures* (FLAMES))
- oder jedwede Kombination dieser Symptome

und

- radiologische oder – nur bei Betroffenen mit Optikusneuritis – elektrophysiologische Befunde, die mit einer demyelinisierenden Erkrankung des ZNS vereinbar sind

Der krankheitstypische Liquorbefund im akuten Schub ist gekennzeichnet durch eine Zellzahlerhöhung (> 50/µl in ca. 20 %; > 100/µl in ca. 10 %), häufig mit Neutrophilie, meist fehlende intrathekale IgG-Synthese (oligoklonale Banden (OKB) in 10–20 % der Fälle; negative MRZ-Reaktion) und eine Schrankenstörung (bei isolierter Optikusneuritis

sind aber auch Normalbefunde möglich) (Jarius et al. 2016a–c, 2017 und 2020a,b; Boudjani et al. 2023).

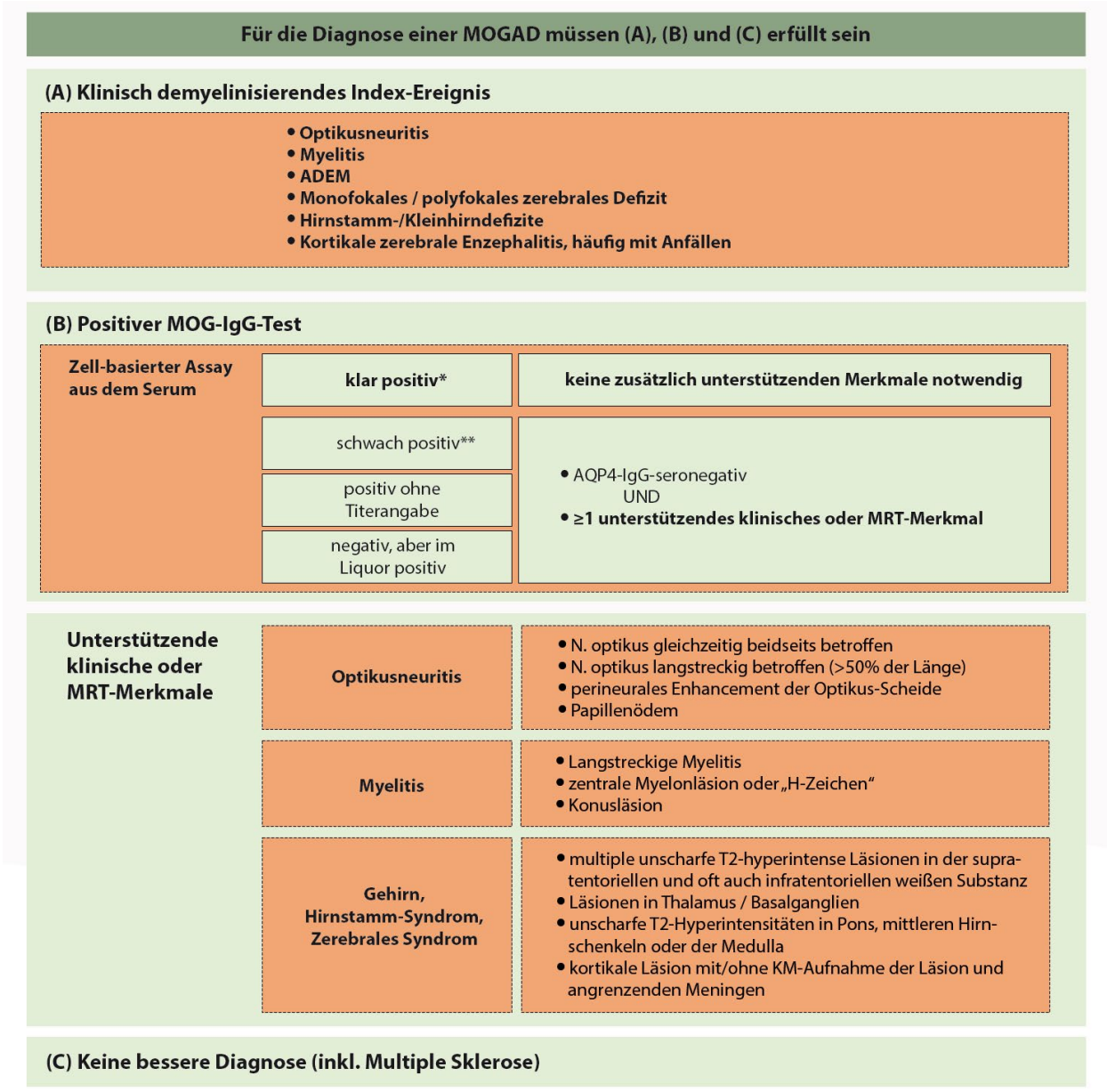
Diagnosekriterien

Die Diagnose der MOGAD wird anhand der 2023 von Banwell publizierten Diagnosekriterien gestellt (Banwell et al. 2023, Abb. G1).

Internationale Konsensus-Empfehlungen zur MOG-Antikörper (AK)-Testung sowie zur Diagnose der MOGAD wurden allerdings schon 2018 veröffentlicht (Jarius et al. 2018) und zeigten in Validierungsstudien eine hohe Sensitivität und Spezifität (Veselaj et al. 2021; Forcadela et al. 2024.)

Auch die Banwell-Diagnosekriterien aus 2023 heben die Notwendigkeit einer Testung auf MOG-IgG bei gut selektionierten Patientinnen und Patienten, bei denen der begründete V.a. eine MOGAD besteht, hervor. Die Kriterien fassen für MOGAD typische klinische Kernkriterien und supportive Kriterien zusammen, geben Empfehlungen zur MOG-IgG-Testung und beinhalten als drittes Merkmal den Ausschluss alternativer Diagnosen. Die bisher vorliegenden methodisch unterschiedlichen Validierungsstudien zeigten bei einem klar positiven MOG-IgG-Befund im Serum (siehe Abb. G1) sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen jeweils eine exzellente Sensitivität und Spezifität der 2023 Diagnosekriterien (Alaboudi et al. 2023; Kim et al. 2023; Lipps et al. 2023; Filippatou et al. 2024; Fonseca et al. 2024; Kurd et al. 2024, Varley et al. 2024; Carta et al. 2025; Kwon et al. 2026). Da jedoch bei niedrig-titrigen MOG-IgG-Befunden im Serum und nicht eindeutigen supportiven (radiologischen) Befunden die Diagnosekriterien inkonklusiv sein können, sollten unbedingt die *Red Flags* (s. u. und Jarius et al. 2018) beachtet werden und bei begründetem V.a. MOGAD eine Re-Testung, idealerweise in einem spezialisierten Zweitlabor, sowie die Vorstellung in einem spezialisierten Zentrum erfolgen.

Abbildung. G1: Diagnostische Kriterien der MOG-IgG assoziierten Erkrankungen, nach Banwell et al. 2023 (nähere Erläuterungen siehe Fließtext)



ADEM=akute disseminierte Enzephalomyelitis, AQP4=Aquaporin-4, MOG=Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein, MOGAD=MOG antibody-associated disease

* In einem standardisierten Lebend-Zell-basierten Assay (Verwendung von Lebend-Zellen) erhobener und entsprechend des individuellen Assay-Cutoffs klar positiver Befund oder ein Titer von ≥ 1:100 in einem Nicht-Lebend-Zell-basierten Assay (Verwendung von fixierten Zellen).

**In einem standardisierten Lebend-Zell-Assay erhobener und entsprechend des individuellen Assay-Cutoffs niedrig positiver Befund oder ein in einem Nicht-Lebend-Zell-basierten Assay (Verwendung von fixierten Zellen) bestimmter Titer zwischen ≥ 1:10 und < 1:100.

Empfehlung G1 **(starker Konsens)**: Für die Diagnosestellung einer MOGAD sollen die Banwell-Kriterien 2023 angewendet werden. Bei niedrig titrigen MOG-IgG-Nachweis sollte ein Bestätigungstest, idealerweise in einem Zweitlabor, sowie eine besonders sorgfältige Berücksichtigung der *Red Flags* und eine erweiterte Abklärung hinsichtlich alternativer Diagnosen erfolgen.

Geprüft 2025

Als Caveat sind aus methodischer Sicht bezüglich der Spezifität der Banwell-Kriterien Einschränkungen zu beachten, da

- die Selektionskriterien für die Testung auf MOG-IgG zugleich als Bestätigungskriterien für die Validität des Testergebnisses herangezogen werden (Zirkelschluss)
- ein genuin falsch-positives Laborergebnis (aufgrund methodischer Probleme des verwendeten Assays) durch die Erfüllung klinischer / radiologischer Kriterien zu einem scheinbar validen Testergebnis umgedeutet werden kann
- trotz unzureichender oder unbekannter Spezifität vieler der derzeit eingesetzten MOG-IgG-Assays – insbesondere, aber nicht ausschließlich im niedrig titrigen Bereich – auf eine Bestätigungs-Testung in vielen Fällen verzichtet wird
- Assay-übergreifende Cut-off-Werte verwendet werden, die der Vielfalt derzeit eingesetzter Assays nicht gerecht werden

Serodiagnostik

Diagnostisch relevant ist vornehmlich der serologische Nachweis von MOG-Antikörpern der Klasse IgG. Kürzlich wurde zudem bei einer kleinen Subgruppe eine phänotypisch distinkte MOG-IgA-positive und MOG-IgG-negative MOGAD-Variante beschrieben (Gomes et al. 2023), deren unabhängige Bestätigung jedoch noch aussteht. Eine routinemäßige Testung auf MOG-IgA ist gegenwärtig daher noch nicht zu empfehlen.

Die Empfehlungen zum serologischen Screening auf MOG-IgG basieren auf Vorschlägen (Jarius et al. 2018; Lopez-Chiriboga et al. 2018; Banwell et al. 2023), die in Teilen auch in die S1-Leitlinie *Lumbalpunktion und Liquordiagnostik* der DGN aufgenommen worden sind (Tumani et al. 2019). Die Bestimmung von MOG-IgG soll mittels eines zellbasierten Assays (*cell-based Assay, CBA*) (Testsubstrat rekombinantes humanes Volllängen-MOG-Protein, Verwendung von fixierten (fixed-CBA) oder Lebendzellen (live-CBA), Verwendung IgG-spezifischer Detektionsantikörper (H+L-spezifische Sekundärantikörper sind weniger geeignet) erfolgen. Für Live-CBA wurde im Vergleich zu fixed-CBA eine höhere Sensitivität breschrieben (Said et al. 2025). Peptidbasierte Assays, ELISA-, RIA- und Western-Blot-Tests sollen nicht mehr zum Einsatz kommen.

Niedrige oder grenzwertige Serumtiter sollten wegen mangelnder Spezifität mit Vorsicht interpretiert werden (Held et al. 2021; Sechi et al. 2021). Eine Testung von MOG-IgG im

Liquor ist in der Regel nicht notwendig, da MOG-IgG vornehmlich extrathekal produziert wird (Jarius et al. 2016b). Ob eine Testung von MOG-IgG im Liquor in ausgewählten seronegativen Fällen mit einer MOGAD-typischen Krankheitsmanifestation zu einer Verbesserung der diagnostischen Sensitivität führen könnte, ist nach wie vor Gegenstand der Diskussion (Mariotto et al. 2019; Kwon et al. 2022; Pace et al. 2022; Carta et al. 2023; Matsumoto et al. 2023; Burton et al. 2024; Redenbaugh et al. 2024; Reynolds et al. 2024; Dai et al. 2025). Die Testung des Liquors auf MOG-IgG ist gegebenenfalls ratsam, wenn klinisch der V.a. auf eine MOGAD besteht, der Serumtest jedoch negativ ausfällt.

Red flags

Als Warnsignale, die auf mögliche Differenzialdiagnosen (DD) der MOGAD hinweisen, gelten (nach Jarius et al. 2018, Banwell et al. 2023):

- *Serologie:* MOG-IgG am Assay-spezifischen cut-off oder nur eine Titerstufe darüber; MOG-IgG negativ, aber MOG-IgM positiv (unklare Signifikanz); MOG-IgG nur im Liquor positiv (nach wie vor noch unklare Bedeutung); MOG-IgG und AQP4-IgG beide positiv.
- *Klinik:* Chronisch-progredienter Verlauf (incl. SPMS / PPMS); plötzlicher Beginn (< 4h bis Maximum); kontinuierliche Verschlechterung über Wochen.
- *MRT:* Läsion benachbart zum 4. Ventrikel, die ovoid / rund ist oder assoziiert mit inferiorer temporaler Läsion; Dawson-Finger-Läsion; neue asymptomatische T2-Läsionen (Hirn / Rückenmark) zwischen Schüben.
- *Liquor:* Bi- oder trispezifische MRZ-Reaktion (d.h. M+Z+, M+R+, R+Z+, oder M+R+Z+).
- *Sonstiges:* Klinische oder paraklinische Befunde, die auf andere Diagnose als MOG-EM / MOGAD, NMOSD od. MS hinweisen (z.B. Neuro-Tuberkulose, Neuroborreliose, Neurosyphilis, Neurosarkoidose, Morbus Behçet, funikuläre Myelose, Leber'sche hereditäre Optikusneuropathie, Vaskulitis, ZNS-Lymphom, Gliomatosis cerebri, paraneoplastisches neurologisches Syndrom, posteriores (reversibles) Enzephalopathie-Syndrom P(R)ES, progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML), andere ZNS-Infektionen); kombinierte zentrale und periphere Demyelinisierung.

Empfehlung G2 **(starker Konsens)**: Das serologische Screening auf MOG-IgG soll erfolgen bei Patientinnen und Patienten mit Aquaporin-4 (AQP4)-IgG negativer NMOSD, langstreckiger Myelitis (LETM), simultan bilateraler, rezidivierender oder steroidabhängiger Optikusneuritis, ätiologisch nicht anders zuzuordnender Hirnstammenzephalitis, kortikaler (Meningo)Enzephalitis und möglicher ADEM.

Das serologische Screening auf MOG-IgG soll auch erfolgen bei einer nach den McDonald-Kriterien gesicherten MS, jedoch nur, wenn atypische Merkmale vorliegen

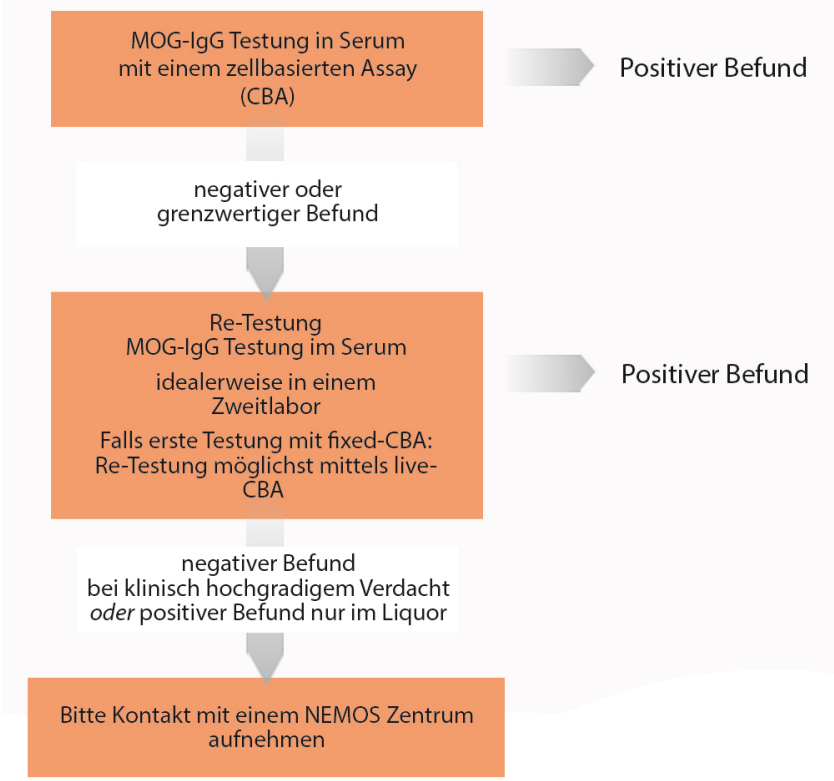
(z. B. im Liquor fehlender Nachweis einer intrathekalen IgG-Synthese, ungewöhnlich hohe Zellzahl (> 50/µl), Liquorneutrophilie, LETM mit Konusbeteiligung oder bei klinisch hoher Krankheitsaktivität trotz Langzeittherapie mit MS-Immuntherapeutika).

Modifiziert 2025

Empfehlung G3 **(starker Konsens)**: Das serologische Screening auf MOG-IgG kann erwogen werden bei Betroffenen mit Optikusneuritis und / oder Myelitis, aber unauffälligem supratentoriellem MRT. Eine Testung soll nicht erfolgen bei einer nach den McDonald-Kriterien gesicherten MS mit typischem radiologischem Befund und typischem Liquorbefund.

Geprüft 2025

Abbildung G2: Stufendiagnostik MOG-IgG Test



Empfehlung G4 **(starker Konsens)**: Die Bestimmung von MOG-IgG soll mittels eines zellbasierten Assays (Testsubstrat rekombinantes humanes Volllängen-MOG-Protein, Verwendung IgG-spezifischer Detektionsantikörper (H+L-spezifische Sekundärantikörper sind weniger geeignet)) erfolgen. Peptidbasierte Assays, ELISA-, RIA- und Western-Blot-Tests sollen nicht mehr zum Einsatz kommen.

Geprüft 2025

Empfehlung G5 **(starker Konsens)**: Die Bestimmung von MOG-IgG sollte insbesondere bei unklarem Ergebnis (grenzwertiger Befund oder atypische Klinik) bzw. bei negativem Ergebnis und fortbestehendem Verdacht auf eine MOG-IgG assoziierte Erkrankung in einem Zweitlabor - idealerweise mit einem live-CBA - wiederholt und validiert werden (s. Abb. G2).

Modifiziert 2025

G.2 Schubtherapie

Zur Therapie von MOG-IgG assoziierten Schüben liegen keine kontrollierten Studien vor. Bei erwachsenen Patientinnen und Patienten haben Fallserien bisher gezeigt, dass MOG-IgG assoziierte Erkrankungsschübe auf hochdosierte Glukokortikoidgaben und bei nicht ausreichender Besserung auf eine Plasmapherese und eventuell auch Immunadsorption ansprechen (Jarius et al. 2016; Jurynczyk et al. 2017; Ramanathan et al. 2018). Die Daten zum Einsatz einer frühzeitigen Plasmapherese vor oder parallel zur hochdosierten Glukokortikoidgabe, analog zur Behandlung der AQP4-IgG positiven NMOSD, sind bisher begrenzt. In einer Analyse von Patientinnen und Patienten, die eine Schubtherapie mittels Plasmapheresetherapie (n=117) erhalten hatten, war ein frühzeitiger Therapiebeginn mit einer höheren Rate vollständiger Remissionen assoziiert (Schwake et al. 2025). Gemäß den Ergebnissen einer weiteren retrospektiven und internationalen multizentrischen Datenerhebung wirkte sich eine frühe Plasmapherese ebenfalls positiv auf die Rückbildung der Schubsymptome aus. Ungünstige Prädiktoren waren höheres Lebensalter und ein verzögerter Beginn der Plasmapheresetherapie (Thakolwiboon et al. 2025).

Die Datenlage bzgl. des Effektes von intravenösen Immunglobulinen (IvIg) als Schubtherapie ist limitiert. In einer kleineren retrospektiven Analyse wirkten sich IvIg positiv auf das schubassoziierte Outcome aus (Lotan et al. 2023).

Empfehlung G6 **(starker Konsens)**: Akute Schübe sollten bei Erwachsenen mit hochdosierten intravenösen Glukokortikoiden behandelt werden. Bei unzureichendem Effekt sollte frühzeitig eine Plasmapherese oder eine Immunadsorption erwogen werden.

Modifiziert 2025

In der akuten Phase spricht auch die Mehrheit MOG-IgG-positiver Kinder gut auf intravenöses Methylprednisolon (drei bis fünf Tage in einer Dosis von 20–30 mg/kg/d) an; auch bei ausgeprägter Enzephalopathie, Ataxie oder Paraplegie bessern sich die Symptome bei Kindern in der Regel rasch. Gemäß den europäischen Konsensusempfehlungen zur Therapie der MOG-IgG assoziierten Erkrankungen bei Kindern sind als nachgeordnete Schubtherapie neben einer Plasmapherese auch hochdosierte IvIg geeignet (Bruijstens et al. 2020).

Die Studienlage bei Erwachsenen legt nahe, dass das Rezidivrisiko nach einem Schub ohne eine anschließende Erhaltungstherapie mit oralen Glukokortikoiden hoch ist. Rezidive traten insbesondere gegen Ende der oralen Ausschleichphase, bei Tagesdosen von 10 mg Prednison im Median und kurz nach Beendigung der oralen Behandlung sowie auch bei einer kürzeren medianen Dauer der Anschlusstherapie (1,5 Monate versus fünf Monate) auf (Jarius et al. 2016; Jurynczyk et al. 2017; Ramanathan et al. 2018). Eine aktuelle Arbeit konnte herausarbeiten, dass eine orale Steroidtherapie ≥ 12,5 mg und über drei Monate mit einem geringeren Risiko für Erkrankungsschübe einhergeht (Trewin et al. 2024). Der positive Einfluss von Glukokortikoiden auf das Rezidivrisiko wurde in einer weiteren Studie nicht beobachtet, jedoch erhielten hier nur ca. ¼ der untersuchten Betroffenen nach einem Schub längerfristig orale Steroide (Chen et al. 2023). Auch bei Kindern gibt es Hinweise, dass eine angeschlossene Steroidbehandlung mit Prednisolon > 10 mg/Tag bzw. über mind. drei Monate das Risiko für Frührezidive vermindert (Wong et al. 2018; Trewin et al. 2024; Hoshina et al. 2025).

Empfehlung G7 **(starker Konsens)**: Nach akuten Schüben sollte bei bestätigter MOG-IgG assoziierter Erkrankung und insbesondere bei frühen Schubrezidiven innerhalb des ersten Jahres eine mehrwöchige Therapie mit oralen Glukokortikoiden in langsam ausschleichender Dosierung, auch nach Einleitung einer dauerhaften Immunsuppression, erfolgen.

Geprüft 2025

G.3 Langzeittherapie

G.3.1 Therapieentscheidungen bei MOGAD

Bisher existieren keine zugelassenen Therapien für die Langzeittherapie der MOG-IgG assoziierten Erkrankungen, und die bisherigen eingesetzten Therapien sind alle off-label. Empfehlungen ergeben sich daher aus retrospektiven Fallserien und Kohorten. Es beginnen derzeit mehrere randomisierte kontrollierte Studien, mit deren Ergebnissen allerdings in frühestens ein bis zwei Jahren zu rechnen ist.

Derzeit ist noch nicht eindeutig geklärt, ob alle MOGAD-Erkrankten - oder welche - sofort nach dem ersten Erkrankungsschub eine dauerhafte immunsuppressive Langzeittherapie erhalten sollen, da bei einem Teil der Patientinnen und Patienten monophasische Erkrankungsverläufe (bei einer allerdings oft relativ kurzen Beobachtungsdauer) berichtet werden.

In einer länderübergreifenden retrospektiven Analyse blieb nach einer medianen Beobachtungsdauer von 6,3 Jahren nur ein Drittel von 81 Patientinnen und Patienten, die die 2023 MOGAD Diagnosekriterien erfüllten, monophasisch. In der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit Rezidiven erlitten aber nur 12/64 (19 %) Betroffene behindernde Schübe (EDSS ≥2,0) (Tisavipat et al. 2025).

In weiteren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass das Auftreten von frühen erneuten Schüben innerhalb des ersten Jahres nach Erstmanifestation oder auch das Auftreten neuer Symptome binnen 30 Tagen nach Erkrankungsbeginn (polyphasischer Schub) mit einem erhöhten Risiko für weitere Erkrankungsschübe einhergehen (Chen et al. 2023; Molazadeh et al. 2024).

Gemäß der französischen MOGADOR2-Studie, die 128 Erwachsene nach dem ersten Schub im Median über 77,8 Monate (3,2-111,2) nachbeobachtete, kam es binnen 3,2 Monaten (Median; 1,0-86,2) bzw. 13 Monaten (Median; 2,6-64,4) bei 49 Patienten (38%) zu einem zweiten bzw. dritten Schub (Deschamps et al. 2024). 80 Patientinnen und Patienten erhielten eine präventive Immuntherapie, hiervon 47 (36,7%) bereits nach dem ersten Schub, 25 (19,5%) nach dem zweiten und acht (6,25%) nach dem dritten Schub. Bei Beginn einer frühen Immuntherapie (nach dem ersten Schub) war das Rezidivrisiko nach zwei Jahren, vier Jahren und sechs Jahren geringer (11%, 15% und 20%) gegenüber den Patientinnen und Patienten, die nicht nach dem ersten Schub behandelt wurden (41%, 46% und 56%) (Deschamps et al. 2024). Auch eine südkoreanische multizentrische Studie sowie eine nordamerikanische monozentrische Studie konnten zeigen, dass die frühe Immuntherapie (=nach dem ersten Schub) das Risiko eines schubförmigen Verlaufes senkt (Kwon et al. 2024; Molazadeh et al. 2024).

Bisher kommen neben klassischen Immunsuppressiva (Azathioprin, MMF und Steroide) vor allem Rituximab, Immunglobuline und als Anti-IL6-Rezeptor gerichtete Therapie Tocilizumab zur Langzeittherapie bei der MOGAD zum Einsatz.

In einer retrospektiven Studie unter Einschluss von mehr als 100 Kindern mit einer schubförmigen MOGAD zeigte sich eine Reduktion der Schubrate vor allem unter monatlicher Therapie mit IvIg, gefolgt von Rituximab, Mycophenolat-Mofetil (MMF) und Azathioprin. Eine Reduktion des EDSS im Verlauf wurde lediglich unter IvIg beschrieben (Hacohen et al. 2018). In einer kürzlich publizierten Studie mit 92 Kindern und relapsierenden MOGAD wurden vergleichbare Ergebnisse erhoben (Wendel et al. 2025).

Die schubprophylaktische Therapie mit Immuntherapeutika (Azathioprin, Rituximab, Methotrexat, MMF, IvIg / ScIg) beeinflusste den Krankheitsverlauf bei Erwachsenen mehrheitlich positiv, wenngleich unter allen Wirkstoffen Rezidive vorkamen (Jarius et al. 2016; Montcuquet et al. 2017; Hacohen et al. 2018; Ramanathan et al. 2018; Chen et al. 2020 und 2022; Pedapati et al. 2020; Whittam et al. 2020; Lai et al. 2021; Lu et al. 2021; Deschamps et al. 2024). Unter Therapie mit Azathioprin traten Rezidive insbesondere vor dem erwarteten Einsetzen der Wirksamkeit auf sowie bei Behandelten, bei denen die Therapie ohne begleitende Einnahme von Steroiden erfolgte (Jarius et al. 2016; Ramanathan et al. 2018). Rezidive unter Therapie mit Rituximab setzten früh, d. h. mehrheitlich bis zu 12 Wochen (2-20) nach der Infusion, ein (Jarius et al. 2016).

In einer retrospektiven Studie wurden 70 Behandelte (darunter 23 Kinder/Jugendliche), die für ≥ 6 Monate eine Monotherapie mit MMF, Azathioprin, Rituximab oder IvIg erhielten, ausgewertet. Bei einer jährlichen Schubrate von 1,6 vor Therapiebeginn traten Rezidive unter MMF in 14 von 19 (74%), unter Azathioprin in 13 von 22 (59%), unter Rituximab in 22 von 36 (61%) und unter IvIg in 2 von 10 (20%) Fällen auf. Der Anteil pädiatrischer Patientinnen und Patienten war in der IvIg-Gruppe mit 50% am höchsten (Chen et al. 2020).

In einer retrospektiven britischen Multizenter-Studie, die den Verlauf der Erkrankung und das Therapieansprechen bei 276 MOGAD-Betroffenen (114 im Alter von < 12 – 18 Jahren; mit prospektiver Beobachtung ab dem Zeitpunkt der Erstmanifestation bei 183 / 276 Betroffenen) untersuchte, betrug das allgemeine Rezidivrisiko nach einer Beobachtungszeit von acht Jahren 36,3%, wobei Rezidive am häufigsten nach einer Optikusneuritis als Erstmanifestation sowie bei jüngeren Betroffenen (> 18 – 40 Jahre: Rezidivrisiko innerhalb von acht Jahren 59,4%) vorkamen. Das Rezidivrisiko wurde durch unterschiedliche Immuntherapien (Prednisolon allein oder in Kombination mit verschiedenen Immunsuppressiva (Azathioprin, Methotrexat, MMF), MS-Immuntherapeutika (Glatiramerazetat, Betainterferone, Dimethyfumarat), IvIg allein oder in Kombination mit Rituximab, Prednisolon und / oder Immunsuppressiva) insgesamt günstig beeinflusst. Unterschiede zwischen den eingesetzten Wirkstoffen wurden bei generell kleinen Fallzahlen nicht beobachtet (Satukijchai et al. 2022).

Eine retrospektive Studie an 125 Betroffenen konnte zeigen, dass Azathioprin, MMF und Rituximab in der Schubprävention wirksam sind, nicht jedoch Methotrexat, Mitoxantron oder Cyclophosphamid (Cobo-Calvo et al. 2019).

In einer kürzlich publizierten Metaanalyse (Chang et al. 2023) wurden Daten aus 41 Studien (hiervon drei prospektiv, eine ambispektiv, 37 retrospektiv) bzgl. der Wirksamkeit einer Immuntherapie mit Azathioprin, MMF, Rituximab, IvIg oder Tocilizumab ausgewertet. Voraussetzung für den Eingang in die Analyse war jeweils eine Therapiedauer von ≥ 6 Monaten; allerdings wurde die jeweilige Therapiedauer zu den einzelnen Wirkstoffen in den analysierten Studien nicht präzise aufgeführt.
Der prozentuale Anteil der Patienten und Patientinnen, die im Beobachtungszeitraum schubfrei blieben, betrug bei Azathioprin 65%, MMF 73%, Rituximab 66%, IvIg 79% und bei Tocilizumab 93%) (Chang et al. 2023).

Eine monozentrische, retrospektive US-amerikanische Studie (Bilodeau et al. 2024) konnte zeigen, dass bei 88 Behandelten mit einer schubförmig verlaufenden MOGAD bei einer Therapie mit IvIg die jährliche Schubrate am geringsten und die Wahrscheinlichkeit einer Schubfreiheit am höchsten war (IvIg: ARR 0,13; 95% CI = 0,06-0,27, Schubfreiheit über mind. 6 Monate 72%). Im Vergleich waren B-Zell-Depletion und MMF unterlegen (B-Zell-Depletion: ARR 0,51; 95% CI = 0,34-0,77, Schubfreiheit über mind. 6 Monate 33%; MMF: ARR 0,32; 95% CI = 0,19-0,53, Schubfreiheit über mind. 6 Monate 49%). Bei pädiatrischer MOGAD wurde die geringste Schubrate unter MMF erzielt (ARR 0,15; 95% CI = 0,07-0,33) (Bilodeau et al. 2024).

Empfehlung G8 **(starker Konsens)**: Bei bestätigter Diagnose einer MOG-IgG assoziierten Erkrankung sollte in Abhängigkeit vom Schweregrad oder bei frühen Schubrezidiven innerhalb des ersten Jahres eine Rezidivprophylaxe mit Azathioprin oder intravenösen Immunglobulinen (IvIg, insbesondere bei Kindern und Kontraindikationen für andere Therapien), oder Mycophenolat-Mofetil (MMF) oder Rituximab oder Tocilizumab* erfolgen.

Geprüft 2025

*alphabetische Reihenfolge

G.3.2 Ungeeignete Therapien bei MOGAD

Die an wenigen Behandelten erhobenen Daten zu Beta-Interferonen und Glatirameroiden deuten an, dass beide Wirkstoffe die Krankheitsaktivität nicht oder sogar ungünstig (Beta-Interferone) beeinflussen könnten (Jarius et al. 2016; Nishiyama et al. 2017; Cobo-Calvo et al. 2019; Tzartos et al. 2020). In Einzelfallbeschreibungen wurde eine Krankheitsexazerbation auch unter Alemtuzumab beschrieben (Wildemann

et al. 2017; Seneviratne et al. 2022). Methotrexat, Mitoxantron oder Cyclophosphamid scheinen nicht wirksam zu sein (Cobo-Calvo et al. 2019).

Empfehlung G9 **(starker Konsens)**: Eine Behandlung mit Beta-Interferonen, Glatirameroiden oder Alemtuzumab soll bei MOG-IgG assoziierter Erkrankung vermieden werden.
Geprüft 2025

G.3.3 Dauer der Immuntherapie

Zur Dauer der präventiven Immuntherapie bei Erwachsenen gibt es noch keine Daten. Bei Kindern gilt die Empfehlung, nach einer Schubfreiheit von mindestens zwei Jahren die begonnene Therapie auszuschleichen (Bruijstens et al. 2020). Bei Erwachsenen gibt es Überlegungen, entsprechend Expertenmeinung eine Immuntherapie bei stabiler Erkrankung frühestens nach 3-5 Jahren zu beenden.
In einer aktuellen französischen Arbeit hatten 28 Betroffene nach Beendigung der präventiven Immuntherapie über drei Jahre im Median bislang keinen weiteren Erkrankungsschub (Deschamps et al 2024).
In verschiedenen Studien wurde sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen ein niedriges Rezidivrisiko beschrieben, sofern im Krankheitsverlauf eine Konversion zu negativen Serumtitern stattfindet (Übersicht bei Huda et al. 2021; Dinoto et al. 2022). Jedoch gilt zu beachten, dass die Sero-Reversion transient sein kann, d. h. MOG-IgG-Serumtiter spontan oder therapieinduziert nur vorübergehend unter die Nachweisgrenze des betreffenden Assays absinken können. Wenn Therapieentscheidungen auf eine beobachtete Serokonversion gestützt werden sollen, sind daher weiter regelmäßige Titerkontrollen erforderlich.

H. Patientenzentrierte Kommunikation

H.1 Verpflichtung

Ärzte und Ärztinnen sind einem hohen Berufsethos verpflichtet, das in Selbstverpflichtungserklärungen wie z.B. dem hippokratischen Eid dargelegt wurde. In Deutschland gelten aktuell die Berufsordnungen der jeweiligen Landesärztekammern. 1977 wurden von Beauchamp und Childress die vier klassischen Prinzipien der Medizinethik unseres Kulturkreises folgendermaßen benannt: ‚Fürsorge und Hilfeleistung', ‚Nicht-Schaden', ‚Respekt vor der Autonomie der Patienten' sowie ‚Gleichheit und Gerechtigkeit' (Beauchamp & Childress 2009). Für eine chronische Erkrankung wie der Multiplen Sklerose bedeutet das konkret, MS-Betroffene jederzeit im lebenslangen Krankheitsverlauf als autonome, ganzheitliche Menschen wahrzunehmen, medizinische Hilfe dem inter- und intraindividuell variablen medizinischen Bedarf anzupassen, negative Folgen der Behandlung so gering wie möglich zu halten und sozioökonomische Gegebenheiten mit einzubeziehen.

2013 wurden Patientenrechte im ‚Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten' (Patientenrechtegesetz) gesetzlich verankert (Bundesärztekammer 2013). Das Patientenrechtegesetz, das sich am Leitbild der patientenzentrierten Versorgung orientiert, hat insbesondere zum Ziel, Patienten und Patientinnen in die Lage zu versetzen, informierte Entscheidungen zu treffen, Transparenz zu schaffen, eine vertrauensvolle Arzt-Patient-Beziehung zu erreichen und die Rechtsklarheit und Rechtssicherheit zu stärken. Der Behandlungsvertrag zwischen Arzt/Ärztin und Patient/Patientin wurde durch die §§ 630a ff. im Bürgerlichen Gesetzbuch (BGB) verankert. Die Einwilligung in eine diagnostische Maßnahme oder eine medizinische Behandlung ist nur dann wirksam, wenn eine verständliche und umfassende Aufklärung stattgefunden hat.

Mit der Verbesserung der Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten der Multiplen Sklerose (MS) unterliegen auch die Anforderungen an eine adäquate Gesundheitskommunikation mit Menschen mit MS einem Wandel. Gestiegene Diagnosesicherheit und -sensitivität und zunehmende Anzahl verfügbarer Immuntherapeutika bedingen eine frühe Kommunikation der MS-Diagnose in Verbindung mit der Erläuterung aller ihrer Konsequenzen und der komplexen Therapieoptionen sowie dem Eingehen auf die spezifischen Fragen der Betroffenen. Die Herausforderung der Kommunikation mit Menschen mit MS liegt darin, diagnostische und therapeutische Möglichkeiten und Risiken verständlich, vollständig und evidenzbasiert zu vermitteln, um eine informierte Entscheidungsfindung zu ermöglichen und gleichzeitig ihre Ängste zu reduzieren. Unter biopsychosozialen Gesichtspunkten dient die patientenzentrierte Kommunikation der Verbesserung der subjektiven Teilhabe und Steigerung der Lebensqualität (Gil-González et al. 2020).

Mit dem Calgary-Cambridge-Framework steht ein Unterrichtskonzept zur Verbesserung der Arzt-Patienten-Kommunikation zur Verfügung, das Eingang in das verpflichtende Curriculum des Medizinstudiums gefunden hat (Hinding et al. 2021). Die Bundesärztekammer hat ein BÄK-Curriculum Patientenzentrierte Kommunikation veröffentlicht, an dem sich die Fortbildungsangebote für examinierte Ärzte und Ärztinnen orientieren können (Bundesärztekammer 2022). Die Selbsthilfe bietet für Neuerkrankte ergänzende Maßnahmen zur Krankheitsbewältigung an (z.B.: Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft Bundesverband e.V.).

Empfehlung H1 **(Konsens)**: Aufklärende Ärzte oder Ärztinnen sollten Fortbildungsangebote, z.B. der Landesärztekammern, zur patientenzentrierten Kommunikation nutzen.

Geprüft 2025

H.2 Diagnoseübermittlung

Das Erstgespräch mit der Diagnoseübermittlung ist wichtig für die weitere Krankheitsverarbeitung. Günstig wirken sich der Situation angemessene Rahmenbedingungen, eine Kommunikation auf Augenhöhe und ausführliche Informationen zu Diagnostik, Prognose und Therapieprinzipien der MS aus. In einer Studie des Schweizer Multiple-Sklerose-Registers wurde der positive Effekt einer Gesprächszeit von über 20 Minuten, der Besprechung vieler verschiedener Themen, der Anwesenheit von vertrauten Personen und der Anwendung von partizipativer Entscheidungsfindung (SDM) auf die Patientenzufriedenheit nach dem Erstgespräch gezeigt (Kamm et al. 2020). Befragungen von Menschen mit MS ergaben, dass die hohen Anforderungen an die optimale Diagnoseübermittlung gegenwärtig nicht immer erfüllt werden (Solari et al. 2007; Alexander & Halbach 2016, Jessen 2025). In der Arbeit von Jessen wünschten sich die Befragten darüber hinaus, dass sie schon während des Diagnostikprozesses von der Verdachtsdiagnose Multiple Sklerose erfahren, Erklärungen über den Sinn der apparativen Untersuchungen und erste Informationen über das Krankheitsbild Multiple Sklerose erhalten hätten (Jessen 2025).

Empfehlung H2 **(Konsens)**: Bereits während des Diagnostikprozesses sollen die Verdachtsdiagnose Multiple Sklerose und der Grund für die apparativen Untersuchungen mitgeteilt sowie erste Informationen über Multiple Sklerose zur Verfügung gestellt werden.

Neu 2025

Menschen mit MS sind bei der Erstdiagnose einer MS grundsätzlich einem erheblichen Stress ausgesetzt. Das Auftreten posttraumatischer Belastungsstörungen durch die MS-Diagnose wurde beschrieben (Chalfant et al. 2004). Dem gilt es vorzubeugen.

In der Onkologie hat sich das SPIKES-Modell (Baile et al. 2000) zum Überbringen schlechter Nachrichten etabliert, das sich auf die Situation der Diagnoseübermittlung bei MS übertragen lässt:

1. Setting: geeigneten Gesprächsrahmen schaffen
2. Perception: Kenntnisstand (Wahrnehmung) des Patienten ermitteln
3. Invitation: Informationsbedarf des Patienten ermitteln
4. Knowledge: Wissensvermittlung
5. Exploration of Emotions: Emotionen wahrnehmen, ansprechen und mit …
6. …Empathie reagieren
7. Strategy and Summary: Planen und zusammenfassen

Empfehlung H3 **(Konsens)**: Bei der Diagnoseübermittlung sollen angemessene Rahmenbedingungen, z.B. nach dem SPIKES-Modell, eingehalten werden. Personen mit neudiagnostizierter Multipler Sklerose soll angeboten werden, zur Diagnoseübermittlung und in weiterführenden Gesprächen im gesamten Krankheitsverlauf eine Vertrauensperson einzubeziehen.

Geprüft 2025

Empfehlung H4 **(starker Konsens)**: Im ärztlichen Gespräch sollen die individuellen Präferenzen, Bedürfnisse, Sorgen und Ängste der Betroffenen erhoben und berücksichtigt werden. Wenn Betroffene dafür mehrere Gespräche benötigen, soll das Angebot zu weiteren Gesprächen gemacht werden.

Geprüft 2025

H.3 Risikokommunikation und partizipative Entscheidungsfindung

Gesundheitswissenschaftlich ist untersucht, wie die für eine informierte Entscheidungsfindung notwendigen Informationen aufbereitet sein müssen, um von Personen mit MS verstanden und umgesetzt werden zu können (u.a. Heesen et al. 2007, Rahn et al. 2021, Schneider et al. 2022, Wenzel et al. 2022). Evidenzbasierte Patienteninformationsprogramme zu Diagnostik, Prognose und Wirksamkeit von

Immuntherapien konnten die informierte Entscheidungsfindung signifikant steigern und führten tendenziell zu erhöhter Immuntherapieadhärenz (Köpke et al. 2014). Qualifizierte, sachdienliche und neutrale Informationsmaterialien (Print- oder Internetmedien, z.B. die Leitlinie Multiple Sklerose für Patientinnen und Patienten, Patientenhandbücher des KKNMS, INIMS-Website), die nach definierten Qualitätskriterien für Gesundheitsinformationen erstellt wurden (Lühnen et al. 2017), sind in der Lage, Menschen mit MS durch eine allgemeinverständliche Risikokommunikation (z. B. Angabe von absoluten Risikoreduktionen) in ihrer Entscheidung für oder gegen medizinische Maßnahmen zu unterstützen. Informationsbroschüren der Hersteller allein sind nicht ausreichend, werden aber gegenwärtig immer noch sehr häufig als Informationsmaterial ausgegeben (Jessen 2025). Jessen fand heraus, dass alle Befragten sich im Anschluss an das initiale Informationsgespräch selbstständig aus dem Internet informiert hätten.

Als ideales und auch von Menschen mit MS präferiertes Kommunikationsmodell kann das *Shared decision making* Modell (SDM, deutsch: partizipative Entscheidungsfindung) gelten, das eine einvernehmliche Entscheidungsfindung auf Augenhöhe von Ärzten/Ärztinnen und Menschen mit MS in Bezug auf diagnostische und therapeutische Maßnahmen gemäß individuellen Betroffenenpräferenzen zum Ziel hat (Charles et al. 1999, Rahn et al. 2020).

Empfehlung H5 **(starker Konsens)**: Im Regelfall sollen medizinische Entscheidungen zu Diagnostik und Therapie gemeinsam mit Personen mit Multipler Sklerose nach den Prinzipien der partizipativen Entscheidungsfindung (*Shared decision making,* SDM) getroffen werden. Die informierte und selbstbestimmte Entscheidung von Personen mit MS für oder gegen empfohlene medizinische Maßnahmen soll respektiert werden.

Geprüft 2025

Empfehlung H6 **(starker Konsens)**: Personen mit Multiple Sklerose sollen über alle für sie relevanten Therapieoptionen, deren Erfolgsaussichten und deren mögliche Auswirkungen informiert werden. Sie sollen über Risiken der Immuntherapie und über die Folgen eines Therapieverzichts aufgeklärt werden. Dabei soll das Recht, auf eine Aufklärung zu verzichten, bei bestehendem Wunsch der Patientinnen oder Patienten respektiert werden.

Geprüft 2025

Empfehlung H7 **(Konsens)**: Menschen mit MS ...

- ... sollen qualifizierte, sachdienliche und neutrale Informationsmaterialien zur Verfügung gestellt werden.
- ... sollen auf Internetseiten mit qualifizierten Informationen zur Multiplen Sklerose hingewiesen werden.
- Auf Informationsbroschüren der Hersteller sollte verzichtet werden.

Modifiziert 2025

LITERATUR

A. *Multiple Sklerose: Diagnose und Differenzialdiagnose*

A.1 *Definition, Epidemiologie und Verlaufsformen*

Daltrozzo T, Hapfelmeier A, Donnachie E et al. A systematic assessment of prevalence, incidence and regional distribution of multiple sclerosis in Bavaria from 2006 to 2015. Front Neurol, 2018. 8:871.

EMA. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis - revision 2. European Medicines Agency, 2015. https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis-scientific-guideline [zuletzt aufgerufen im Februar 2026].

Engelhard J, Oleske DM, Schmitting S et al. Multiple sclerosis by phenotype in Germany. Mult Scler Relat Disord, 2022. 57:103326.

Hein T, Hopfenmüller W. Hochrechnung der Zahl an Multiple Sklerose erkrankter Patienten in Deutschland. Nervenarzt, 2000. 71:288-94.

Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. Lancet Neurol, 2015. 14(4):406-19.

Scalfari A, Traboulsee A, Oh J et al. Smouldering-associated worsening in multiple sclerosis: an international consensus statement on definition, biology, clinical implications, and future directions. Ann Neurol, 2024. 96(5):826-45.

Holstiege J, Akmatov M K, Klimke K et al. Trends in administrative prevalence of multiple sclerosis and utilization patterns of disease modifying drugs in Germany. Mult Scler Relat Disord, 2022. 59:103534.

Kappos L, Wolinsky J S, Giovannoni G et al. Contribution of relapse-independent progression vs relapse-associated worsening to overall confirmed disability accumulation in typical relapsing multiple sclerosis in a pooled analysis of 2 randomized clinical trials. JAMA Neurol, 2020. 77(9):1132-3240.

Lublin F D, Reingold S C for the National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee of Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. Neurology, 1996. 46(4):907-11.

Lublin F D, Reingold S C, Cohen J A et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology, 2014. 83(3):278-86.

A.2 *Diagnose der Multiplen Sklerose*

Barkhof F, Reich D S, Oh J et al. 2024 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI for the diagnosis of multiple sclerosis. Lancet Neurol, 2025. 24(10):866-79.

Cohen J A. 2024 revision of the McDonald diagnostic criteria for MS: Substantial and substantive changes. Mult Scler, 2025. 31(11):1269-75.

Deisenhammer F, Hegen H, Arrambide G et al. Positive cerebrospinal fluid in the 2024 McDonald criteria for multiple sclerosis. EBioMedicine, 2025. 120:105905.

Hegen H, Arrambide G, Gnanapavan S et al. Cerebrospinal fluid kappa free light chains for the diagnosis of multiple sclerosis: A consensus statement. Mult Scler, 2023. 29(2):182-95.

Mistry N, Abdel-Fahim R, Samaraweera A et al. Imaging central veins in brain lesions with 3-T T2*-weighted magnetic resonance imaging differentiates multiple sclerosis from microangiopathic brain lesions. Mult Scler, 2016. 22: 1289-96.

Montalban X, Lebrun-Frénay C, Oh J et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2024 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol, 2025. 24(10):850-65.

Odom JV, Bach M, Brigell M, et al. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials: (2016 update). Doc Ophthalmol, 2016. 133: 1–9.

Thompson A J, Banwell B L, Barkhof F et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol, 2018. 17(2):162-73.

Saidha S, Green A J, Leocani L et al. The use of optical coherence tomography and visual evoked potentials in the 2024 McDonald diagnostic criteria for multiple sclerosis. Lancet Neurol, 2025. 24(10):880-892, Erratum in: Lancet Neurol, 2025. 24(11):e13.

Tewarie P, Balk L, Costello F, et al. The OSCAR-IB consensus criteria for retinal OCT quality assessment. PLoS One, 2012. 7: e34823.

A.3 *Differenzialdiagnose*

Becker J, Geffken M, Diehl R R. Choosing wisely? Multiple sclerosis and laboratory screening for autoimmune differential diagnoses. Neurology International Open, 2017. 1:E256-26.

Tumani H, Petereit H.-F. Lumbalpunktion und Liquordiagnostik, S1-Leitlinie, 2019, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. www.dgn.org/leitlinien [zuletzt aufgerufen im Februar 2026].

B. *Multiple Sklerose: Schubtherapie*

B.1 *Definition eines MS-Schubs*

Polman C H, Reingold S C, Banwell B et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol, 2011. 69(2):292-302.

Literatur B.1 / B.2

Thompson A J, Banwell B L, Barkhof F et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol, 2018. 17(2):162-173.

B.2 *Therapie des MS-Schubs*

Bazi A, Baghbanian S M, Ghazaeian M, et al. Efficacy and safety of oral prednisolone tapering following intravenous methyl prednisolone in patients with multiple sclerosis relapses: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Mult Scler Relat Disord, 2021. 47: 102640.

Beck R W, Cleary P A, Anderson M M, Jr. et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. N Engl J Med, 1992. 326(9):581-88.

Beck R W, Cleary P A, Trobe J D et al. The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. N Engl J Med, 1993. 329(24):1764-69.

Beck R W. The optic neuritis treatment trial: three-year follow-up results. Arch Ophtamol, 1995. 113(2):136-37.

Blechinger S, Ehler J, Bsteh G et al. Therapeutic plasma exchange in steroid-refractory multiple sclerosis relapses. A retrospective two-center study. Ther Adv Neurol Disord, 2021. 14: 1756286420975642.

Burton JM, O'Connor P W, Hohol M et al. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 12:CD006921.

Citterio A, La Mantia L, Ciucci G et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Reviews, 2000. Update 2013. (4):CD001331.

Correia I, Ribeiro J J, Isidoro L et al. Plasma exchange in severe acute relapses of multiple sclerosis – Results from a Portuguese cohort. Mult Scler Relat Disord, 2018. 19:148-52.

Dorst J, Fangerau T, Taranu D et al. Safety and efficacy of immunoadsorption versus plasma exchange in steroid-refractory relapse of multiple sclerosis and clinically isolated syndrome: A randomised, parallel-group, controlled trial. EClinicalMedicine, 2019. 16:98-106.

Ehler J, Blechinger S, Rommer P S et al. Treatment of the first acute relapse following therapeutic plasma exchange in formerly glucocorticosteroid-unresponsive multiple sclerosis patients – a multicenter study to evaluate glucocorticosteroid responsiveness. Int J Mol Sci, 2017. 18(8):1749.

Ehler J, Koball S, Sauer M et al. Response to therapeutic plasma exchange as a rescue treatment in clinically isolated syndromes and acute worsening of multiple sclerosis: a retrospective analysis of 90 patients. PLoS One, 2015. 10(8):e0134583.

Grauer O, Offenhausser M, Schmidt J et al. Glucocorticosteroid therapy in optic neuritis and multiple sclerosis. Evidence from clinical studies and practical recommendations. Nervenarzt, 2001. 72(8):577-89.

Literatur B.2

Hervas-Garcia J V, Ramio-Torrenta L, Brieva-Ruiz L et al. Comparison of two high doses of oral methylprednisolone for multiple sclerosis relapses: a pilot, multicentre, randomized, double-blind, non-inferiority trial. Eur J Neurol, 2019. 26:525-32.

Kaplan A. Complications of apheresis. Semin Dial, 2012. 25(2):152-58.

Keegan M, Pineda A A, McClelland R L et al. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. Neurology, 2002. 58(1):143-46.

Le Page E, Veillard D, Laplaud D A et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. Lancet, 2015. 386(9997):974-81.

Liu S, Liu X, Chen S et al. Oral versus intravenous methylprednisolone for the treatment of multiple sclerosis relapses: A meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One, 2017. 12(11): e0188644.

Marrodan M, Crema S, Rubstein A et al. Therapeutic plasma exchange in MS refractory relapses: Long-term outcome. Mult Scler Relat Disord, 2021. 55: 103168.

Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group, Wiendl H, Toyka K V et al. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. J Neurol, 2008. 255(10):1449-63.

Optic Neuritis Study Group. Visual function 5 years after optic neuritis: experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. Arch Ophtamol, 1997.115(12):1545-52.

Perumal J S, Caon C, Hreha S et al. Oral prednisone taper following intravenous steroids fails to improve disability or recovery from relapses in multiple sclerosis. Eur J Neurol, 2008. 15(7):677-80.

Pfeuffer S, Rolfes L, Bormann E et al. Comparing plasma exchange to escalated methyl prednisolone in refractory multiple sclerosis relapses. J Clin Med, 2019. 22;9(1): 35.

Pfeuffer S, Rolfes L, Wirth T et al. Immunoadsorption versus double-dose methylprednisolone in refractory multiple sclerosis relapses. J Neuroinflammation, 2022. 19(1): 220.

Roberts J I, Sharmin S, Horakova D et al. Corticosteroid treatment of multiple sclerosis relapses is associated with lower disability worsening over 5 years. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2025. 96(12):1185-93.

Trebst C, Reising A, Kielstein J T et al. Plasma exchange therapy in steroid-unresponsive relapses in patients with multiple sclerosis. Blood Purif, 2009. 28(2):108-15.

Weiner H L, Dau P C, Khatri B O et al. Double-blind study of true versus sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis. Neurology, 1989. 39(9):1143-49.

Weinshenker B G, O'Brien P C, Petterson T M et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. Ann Neurol, 1999. 46(6):878-86.

C. *Multiple Sklerose und Lebensstil*

Liu C, Yang Z, He L et al. Optimal lifestyle patterns for delaying ageing and reducing all-cause mortality: insights from the UK Biobank. Eur Rev Aging Phys Act, 2024. 21(1):27.

C.1 *Körperliche Aktivität, Sport und Training*

Beratto L, Bressy L, Agostino S et al. The effect of exercise on mental health and health-related quality of life in individuals with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. Mult Scler Relat Disord, 2024. 83:105473.

Bokova I, Gaemelke T, Novotna K, Hvid LG, Dalögas U. Effects of walking interventions in persons with multiple sclerosis - a systematic review. Mult Scler Relat Disord, 2024. 84:105511.

Campbell E, Coulter E H, Paul L. High intensity interval training for people with multiple sclerosis: A systematic review. Mult Scler Relat Disord, 2018. 24:55-63.

Ciria LF, Román-Caballero R, Vadillo M A etal. An umbrella review of randomized control trials on the effects of physical exercise on cognition. Nat Hum Behav, 2023. 7(6):928-94.

Gharakhanlou R, Wesselmann L, Rademacher A et al. Exercise training and cognitive performance in persons with multiple sclerosis: A systematic review and multilevel meta-analysis of clinical trials. Mult Scler, 2021. 27(13):1977-93.

Kalb R, Brown T R, Coote S et al. Exercise and lifestyle physical activity recommendations for people with multiple sclerosis throughout the disease course. Mult Scler, 2020. 26(12):1459-69.

Kjolhede T, Vissing K, Dalgas U. Multiple sclerosis and progressive resistance training: a systematic review. Mult Scler 2012;18:1215-28.

Lang JL, Prince S A, Merucci K. Cardiorespiratory fitness is a strong and consistent predictor of morbidity and mortality among adults: an overview of meta-analyses representing over 20.9 million observations from 199 unique cohort studies. Br J Sports Med, 2024. 58(10):556-66.

Latimer-Cheung A E, Pilutti L A, Hicks A L et al. Effects of exercise training on fitness, mobility, fatigue, and health-related quality of life among adults with multiple sclerosis: a systematic review to inform guideline development. Arch Phys Med Rehabil, 2013. 94(9):1800-1828.e3.

Lee I M, Shiroma E J, Kamada M et al. Association of step volume and intensity with all-cause mortality in older women. JAMA Intern Med, 2019. 179(8):1105-12.

Li G, You Q, Hou X, Zhang S, Du L, Lv Y, Yu L. The effect of exercise on cognitive function in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Neurol, 2023. 270(6):2908-23.

MacDonald E, Buchan D, Cerexhe L et al. Accelerometer measured physical activity and sedentary time in individuals with multiple sclerosis versus age matched controls: A systematic review and meta-analysis. Mult Scler Relat Disord, 2023. 69:104462.

Literatur C.1 / C.2

Marrie R A. Comorbidity in multiple sclerosis: implications for patient care. Nat Rev Neurol, 2017. 13(6):375-82.

Min J, Cao Z, Duan T et al. Accelerometer-derived 'weekend warrior' physical activity pattern and brain health. Nat Aging, 2024. 4(10):1394-402.

Proschinger S, Kuhwand P, Rademacher A et al. Fitness, physical activity, and exercise in multiple sclerosis: a systematic review on current evidence for interactions with disease activity and progression. J Neurol, 2022. 269(6):2922-40.

Ramsey K A, Mekers C G M, Maier A B. Every step counts: synthesising reviews associating objectively measured physical activity and sedentary behaviour with clinical outcomes in community-dwelling older adults. Lancet Healthy Longev, 2021. 2(11):e764-e772.

Schlagheck M L, Bansi J, Langeskov-Christensen M et al. Cardiorespiratory fitness ($\dot{V}O_{2peak}$) across the adult lifespan in persons with multiple sclerosis and matched healthy controls. J Sci Med Sport, 2024. 27(1):10-5.

C.2 *Ernährung und Gewicht*

Duscha A, Gisevius B, Hirschberg S et al. Propionic acid shapes the multiple sclerosis disease course by a immunomodulatory mechanism. Cell, 2020. 180(6):1067-1080.e16.

Escobar J, Cortese M, Edan G et al. Body mass index as a predictor of MS activity and progression among participants in BENEFIT. Mult Scler, 2022. 28(8):1277-85.

Holton K F, Kirkland A E. Moving past antioxidant supplementation for the dietary treatment of multiple sclerosis. Mult Scler, 2020. 26(9):1012-23.

iMSMS Consortium. Gut microbiome of multiple sclerosis patients and paired household healthy controls reveal associations with disease risk and course. Cell, 2022. 185(19):3467-86.

Jensen S N, Cady N M, Shahi S K et al. Isoflavone diet ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis through modulation of gut bacteria depleted in patients with multiple sclerosis. Sci Adv, 2021. 7(28):eabd4595.

Kappus N, Weinstock-Guttman B, Hagemeier J et al. Cardiovascular risk factors are associated with increased lesion burden and brain atrophy in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2016. 87(2):181-7.

Koch-Henriksen N, Lauer K. Dietary sodium intake: an etiologic dead end in multiple sclerosis. Neurology, 2017. 89(13):1314-5.

Lutfullin I, Eveslage M, Bittner S et al; German Competence Network Multiple Sclerosis (KKNMS). Association of obesity with disease outcome in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2023. 94(1):57-61.

Maric G, Pekmezovic T, Tamas O et al. Impact of comorbidities on the disability progression in multiple sclerosis. Acta Neurol Scand, 2022. 145(1):24-9.

Literatur C.2 / C.3

Marx W, Hockey M, McGuinness A J et al. The effect of emerging nutraceutical interventions for clinical and biological outcomes in multiple sclerosis: A systematic review. Mult Scler Relat Disord, 2020. 37:101486.

Morze J, Danielewicz A, Hoffmann G et al. Diet quality as assessed by the healthy eating index, alternate healthy eating index, dietary approaches to stop hypertension score, and health outcomes: a second update of a systematic review and meta-analysis of cohort studies. J Acad Nutr Diet, 2020. 120(12):1998-2031.e15.

Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity a comprehensive review. Circulation, 2016. 133:187-225.

Parks N E, Jackson-Tarlton C S, Vacchi L et al. Dietary interventions for multiple sclerosis-related outcomes. Cochrane Database Syst Rev. 2020;5(5):CD004192.

Probst Y, Mowbray E, Svensen E et al. A systematic review of the impact of dietary sodium on autoimmunity and inflammation related to multiple sclerosis. Adv Nutr, 2019. 10(5):902-10.

Rasul T, Frederiksen J L. Link between overweight/obese in children and youngsters and occurrence of multiple sclerosis. J Neurol, 2018. 265(12):2755-63.

Rothhammer V, Quintana F J. Environmental control of autoimmune inflammation in the central nervous system. Curr Opin Immunol, 2016. 43:46-53.

Snetseelaar L G, Cheek J J, Shuger Fox S et al. Efficacy of diet on fatigue and quality of life in multiple sclerosis. a systematic review and network meta-analysis of randomized trials. Neurology, 2023. 100(4):e357-66.

Tettey P, Simpson S, Taylor B et al. An adverse lipid profile and increased levels of adiposity significantly predict clinical course after a first demyelinating event. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2017. 88(5):395-401.

Tredinnick A R, Probst Y C. Evaluating the effects of dietary interventions on disease progression and symptoms of adults with multiple sclerosis: an umbrella review. Adv Nutr, 2020. 11(6):1603-15.

Vandebergh M, Nicolas Degryse N, Dubois B et al. Environmental risk factors in multiple sclerosis: bridging Mendelian randomization and observational studies J Neurol, 2022. 269(8):4565-74.

C.3 *Vitamin D*

Ascherio A, Munger K L, White R et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. JAMA Neurol, 2014. 71(3):306-14.

Bundesinstitut für Risikobewertung. Vitamin D: Einnahme hochdosierter Nahrungsergänzungsmittel unnötig. Stellungnahme Nr. 035/2020 des BfR vom 31. Juli 2020. https://www.bfr.bund.de/cm/343/vitamin-d-einnahme-hochdosierter-nahrungsergaenzungsmittel-unnoetig.pdf [zuletzt aufgerufen im Februar 2026].

Literatur C.3 / C.4

Camu W, Lehert P, Pierrot-Deseilligny C et al. Cholecalciferol in relapsing-remitting MS: a randomized clinical trial (CHOLINE). Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2019. 6(5):e597.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on the tolerable upper intake level of vitamin D. EFSA Journal, 2012. 10(7):2813.

Häusler D, Torke S, Peelen E et al. High dose vitamin D exacerbates central nervous system autoimmunity by raising T-cell excitatory calcium. Brain, 2019. 142(9):2737-55.

Hedström A K, Olsson T, Kockum I et al. Low sun exposure increases multiple sclerosis risk both directly and indirectly. J Neurol, 2019. 267(4):1045-52.

Hupperts R, Smolders J, Vieth R et al. Randomized trial of daily high-dose vitamin D3 in patients with RRMS receiving subcutaneous interferon β-1a. Neurology, 2019. 93(20):e1906-16.

Jagannath V A, Filippini G, Di Pietrantonj C et al. Vitamin D for the management of multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev, 2018. (12):CD008422.

Maretzke F, Bechthold A, Egert S et al. Role of vitamin D in preventing and treating selected extraskeletal diseases—an umbrella review. Nutrients, 2020. 12, 969.

Munger K L, Hongell K, Åivo J et al. 25-Hydroxyvitamin D deficiency and risk of MS among women in the Finnish Maternity Cohort. Neurology, 2017. 89(15):1578-83.

Simpson S Jr, Wang W, Otahal P et al. Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: an updated meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2019. 90(11):1193-200.

Smolders J, Torkildsen Ø, Camu W, Holmøy T. An update on vitamin D and disease activity in multiple sclerosis. CNS Drugs, 2019. 33(12):1187-99.

Thuvenot E, Laplaud D, Lebrun-Frenay C et al. High-dose cholecalciferol reduces multiple sclerosis disease activity after a clinically isolated syndrome: results of a 24-mth placebo-controlled randomized trial. Mult Scler J, 2024. 30: (3S) 63.

C.4 *Osteoporose*

Azadvari M, Mirmosayyeb O, Hosseini M et al. The prevalence of osteoporosis/osteopenia in patients with multiple sclerosis (MS): a systematic review and meta-analysis. Neurol Sci, 2022. 43(6):3879-92.

DVO Dachverband Osteologie e.V. (2023) S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 50. Lebensjahr, Version 2.1. https://leitlinien.dv-osteologie.org/wp-content/uploads/2024/02/DVO-Leitlinie-zur-Diagnostik-und-Therapie-der-Osteoporose-Version-2.1.-2023-002.pdf [zuletzt aufgerufen im Februar 2026].

Literatur C.4 / C.5 / C.6

Huang Z, Qi Y, Du S et al. BMI levels with MS bone mineral density levels in adults with multiple sclerosis: a meta-analysis. Int J Neurosci, 2015. 125(12):904–12

C.5 *Mentale Gesundheit und Stress*

Chalfant A M, Bryant R A, Fulcher G. Posttraumatic stress disorder following diagnosis of multiple sclerosis. J Trauma Stress, 2004. 17(5):423-8.

Rintala A, Matcham F, Radaelli M et al. Emotional outcomes in clinically isolated syndrome and early phase multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. J Psychosom Res, 2019. 124:109761.

Salmen A, Hoepner R, Fleischer V et al. Factors associated with depressive mood at the onset of multiple sclerosis - an analysis of 781 patients of the German NationMS cohort. Ther Adv Neurol Disord, 2023. 16:17562864231197309.

Taylor P, Dorstyn D S, Prior E. Stress management interventions for multiple sclerosis: A meta-analysis of randomized controlled trials J Health Psychol, 2020. 25(2):266-79.

Vandebergh M, Nicolas Degryse N, Dubois B et al. Environmental risk factors in multiple sclerosis: bridging Mendelian randomization and observational studies J Neurol, 2022. 269(8):4565-74.

von Drathen S, Gold S M, Peper J et al. Stress and multiple sclerosis - systematic review and meta-analysis of the association with disease onset, relapse risk and disability progression. Brain Behav Immun, 2024. 120:620-9.

C.6 *Genussgifte: Rauchen und Alkohol*

Cortese M, Munger K L, Martínez-Lapiscina E H et al. Vitamin D, smoking, EBV, and long-term cognitive performance in MS. Neurology, 2020. 94(18):e1950-60.

Degelman M L, Herman K M. Smoking and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis using the Bradford Hill criteria for causation. Mult Scler Relat Disord, 2017. 17(10): 207-16.

Hedström A K, Hillert J, Olsson T et al. Alcohol as a modifiable lifestyle factor affecting multiple sclerosis risk. JAMA Neurol, 2014. 71(3):300-305.

Hempel S, Graham G D, Fu N et al. A systematic review of modifiable risk factors in the progression of multiple sclerosis. Mult Scler, 2017. 23(4):525-33.

McKay K A, Tremlett H, Fisk J D et al. Adverse health behaviours are associated with depression and anxiety in multiple sclerosis: A prospective multisite study. Mult Scler J, 2016. 22(5):685-93.

Ramanujam R, Hedström A-K, Manouchehrinia A et al. Effect of smoking cessation on multiple sclerosis prognosis. JAMA Neurology, 2015. 72(10):1117-23.

Literatur C.6 / D.1 / D.2

Wu J, Olsson T, Hillert J et al. Influence of oral tobacco versus smoking on multiple sclerosis disease activity and progression. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2023. 94(8):589-96.

D. *Multiple Sklerose: Immuntherapie, Behandlungsschema und Therapieentscheidungen*

D.1 *Allgemeine Überlegungen zur Immuntherapie*

Bates D. Treatment effects of immunomodulatory therapies at different stages of multiple sclerosis in short-term trials. Neurology, 2011. 76(Suppl 1):14-25.

Chitnis T, Arnold D, Banwell B et al. Trial of fingolimod versus interferon beta-1a in pediatric multiple sclerosis. N Engl J Med, 2018. 379(11):1017-27.

Gärtner J, Chitnis T, Ghezzi A et al. Relapse rate and MRI activity in young adult patients with multiple sclerosis: a post hoc analysis of phase 3 fingolimod trials. Mult Scler J Exp Transl, 2018. 4(2):205521731877861.

Gerardi C, Bertele' V, Rossi S et al. Preapproval and postapproval evidence on drugs for multiple sclerosis. Neurology, 2018. 90(21):964-73.

Heesen C, Röver C, Salem S et al. Treatment effect modifiers of immunotherapies for relapsing-remitting multiple sclerosis-a systematic review and meta-analysis. Mult Scler J Exp Transl Clin, 2024. 10(4):20552173241274618.

Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. Lancet Neurol, 2015. 14(4):406-19.

Kline K, Bowdish D. Infection in an aging population. Curr Opin Microbiol, 2016. 29:63–67.

Pawelec G. Immunosenescence and cancer. Biogerontology, 2017. 18(4):717-21.

Tintoré M, Rovira A, Rio J et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. Brain, 2015. 138(Pt 7):1863-74.

Weideman A M, Tapia-Maltos M A, Johnson K et al. Meta-analysis of the age-dependent efficacy of multiple sclerosis treatments. Front Neurol, 2017. 8:577.

D.2 *Behandlungsschema und konkretes Vorgehen*

Androdias G, Lünemann J D, Maillart E et al. De-escalating and discontinuing disease-modifying therapies in multiple sclerosis. Brain, 2025. 148(5):1459-78.

Arrambide G, Iacobaeus E, Amato M P et al. Aggressive multiple sclerosis (2): Treatment. Mult Scler, 2020. 26(9):1045-63.

Literatur D.2

Boremalm M, Sundström P, Salzer J. Discontinuation and dose reduction of rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. J Neurol, 2021. 268(6):2161-8.

Brown J W L, Coles A, Horakova D et al. Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. JAMA, 2019. 321(2):175-87.

Carvajal R, Zabalza A, Carbonell-Mirabent P et al. Vaccine safety and immunogenicity in patients with multiple sclerosis treated with natalizumab. JAMA Netw Open, 2024. 7(4):e246345.

Chisari C G, Sgarlata E, Arena S et al Rituximab for the treatment of multiple sclerosis: a review. J Neurol, 2022. 269(1):159-83.

Chung K K, Altmann D, Barkhof F et al. A 30-year clinical and magnetic resonance imaging observational study of multiple sclerosis and clinically isolated syndromes. Ann Neurol, 2020. 87(1):63-74.

Coerver E M E, Fung W H, de Beukelaar J, et al. Discontinuation of first-line disease-modifying therapy in patients with stable multiple sclerosis: The DOT-MS randomized clinical trial. JAMA Neurol, 2025. 82(2):123-31.

Corboy J R, Fox R J, Kister I et al. Risk of new disease activity in patients with multiple sclerosis who continue or discontinue disease-modifying therapies (DISCOMS): a multicentre, randomised, single-blind, phase 4, non-inferiority trial. Lancet Neurol, 2023. 22:568-77.

Derfuss T, Mehling M, Papadopoulou A et al. Advances in oral immunomodulating therapies in relapsing multiple sclerosis. Lancet Neurol, 2020. 19(4):336-47.

Harding K, Williams O, Willis M et al. Clinical outcomes of escalation vs early intensive disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis. JAMA Neurol, 2019. 76(5): 536-41.

Hauser S L, Kappos L, Arnold D L et al. Five years of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis: OPERA studies open-label extension. Neurology, 2020. 95(13):e1854-e1867.

Hawker K, O'Connor P, Freedman M S et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. Ann Neurol, 2009. (4):460-71.

He A, Merkel B, Brown J W L et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. Lancet Neurol, 2020. 19(4):307-16.

Iacobaeus E, Arrambide G, Amato M P et al. Aggressive multiple sclerosis (1): Towards a definition of the phenotype. Mult Scler, 2020. 26(9):1031-44.

Jouvenot G, Courbon G, Lefort M et al.; OFSEP Investigators. High-efficacy therapy discontinuation vs continuation in patients 50 years and older with nonactive MS. JAMA Neurol, 2024. 81(5):490-8.

Literatur D.2

Kaminsky A L, Omorou A Y, Soudant M et al. Discontinuation of disease-modifying treatments for multiple sclerosis in patients aged over 50 with disease inactivity. J Neurol, 2020. 267(12):3518-27.

Khalil M, Teunissen C E, Lehmann S et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders - towards clinical application. Nat Rev Neurol, 2024. 20(5):269-87.

Kister I, Spelman T, Alroughani R et al. Discontinuing disease-modifying therapy in MS after a prolonged relapse-free period: a propensity score-matched study. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2016. 87(10):1133-7 [Erratum in: J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2019. 90(4):e2].

Kister I, Spelman T, Patti F et al. Predictors of relapse and disability progression in MS patients who discontinue disease-modifying therapy. J Neurol Sci, 2018. 391:72-76.

Lebrun-Frénay C, Okuda D T, Siva A et al. The radiologically isolated syndrome: revised diagnostic criteria. Brain, 2023a. 146:3431-43.

Lebrun-Frénay C, Rollot F, Mondot L et al. Risk factors and time to clinical symptoms of multiple sclerosis among patients with radiologically isolated syndrome. JAMA Netw Open, 2021. 4:e2128271.

Lebrun-Frénay C, Siva A, Sormani MP et al. Teriflunomide and time to clinical multiple sclerosis in patients with radiologically isolated syndrome: the TERIS randomized clinical trial. JAMA Neurol, 2023b. 80:1080-8.

Lublin F D, Reingold S C, Cohen J A et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology, 2014. 83(3):278-86.

Lublin F D, Reingold S C, for the National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee of Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. Neurology, 1996. 46(4):907-11.

Lucchetta R C, Leonart L P, Becker J et al. Safety outcomes of disease-modifying therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: A network meta-analysis. Mult Scler Relat Disord, 2019. 35:7-15.

Lukas C, Gold R, Fiehler J et al. Ablagerung von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln im Gehirn nach mehrfacher Anwendung: Konsequenzen für den Einsatz der MRT bei Diagnosestellung und Verlaufsbeurteilung der Multiplen Sklerose? Akt Neurol, 2016. 43(04):237-41.

Lünemann J D, Ruck T, Muraro P A et al. Immune reconstitution therapies: concepts for durable remission in multiple sclerosis. Nat Rev Neurol, 2020. 16(1):56-62 [Erratum in: Nat Rev Neurol, 2020. 16(2):125].

Montalban X, Gold R, Thompson A J et al. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Mult Scler, 2018. 24(2):96-120. [Erratum in: Mult Scler, 2020. 26(4):517] und Eur J Neurol, 2018. 25(2):215-37 [Erratum in: Eur J Neurol, 2018. 25(3):605]

Literatur D.2

Montalban X, Hauser S L, Kappos L et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. N Engl J Med, 2017. 376(3):209-20.

Naegelin Y, Naegelin P, von Felten S et al. Association of rituximab treatment with disability progression among patients with secondary progressive multiple Sclerosis. JAMA Neurol, 2019. 76(3):274-81.

Okuda D T, Kantarci O, Lebrun-Frénay C et al. Dimethyl fumarate delays multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome. Ann Neurol, 2023. 93:604-14.

Okuda D T, Mowry E M, Beheshtian A et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. Neurology, 2009. 72(9):800-5.

Ontaneda D, Tallantyre E, Kalincik T et al. Early highly effective versus escalation treatment approaches in relapsing multiple sclerosis. Lancet Neurol, 2019. 18(10):973-80.

Reynders T, D'haeseleer M, De Keyser J et al. Definition, prevalence and predictive factors of benign multiple sclerosis. eNeurological Sci, 2017. 13(7):37-43.

Roos I, Leray E, Frascoli F et al. Delay from treatment start to full effect of immunotherapies for multiple sclerosis. Brain, 2020. 143(9):2742-56.

Samadzadeh S, Sleator R D. The role of neurofilament light (NfL) and glial fibrillary acidic protein (GFAP) in MS and AQP4-NMOSD: Advancing clinical applications. eNeurologicalSci, 2025. 38:100550.

Schoof L G, Rød B E, El Mahdaoui S et al. Non-inferiority of Rituximab versus OCrelizumab in Multiple Sclerosis (ROC-MS)-an individual participant data meta-analysis. Mult Scler Relat Disord, 2026. 105:106858.

Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Hoyt T et al. Anti-JCV serology during natalizumab treatment: review and meta-analysis of 17 independent patient cohorts analyzing anti-John Cunningham polyoma virus sero-conversion rates under natalizumab treatment and differences between technical and biological sero-converters. Mult Scler, 2018. 24(5):563-73.

Sørensen P S, Sellebjerg F. Pulsed immune reconstitution therapy in multiple sclerosis. Ther Adv Neurol Disord, 2019. 12:1-16.

Spelman T, Magyari M, Piehl F et al. Treatment escalation vs immediate initiation of highly effective treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: data from 2 different national strategies. JAMA Neurol, 2021. 78(10):1197-204.

Stankiewicz J M, Weiner H L. An argument for broad use of high efficacy treatments in early multiple sclerosis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2019. 22;7(1):e636.

Svenningsson A, Frisell T, Burman J et al. Safety and efficacy of rituximab versus dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis or clinically isolated syndrome in Sweden: a rater-blinded, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Neurol, 2022. 21(8):693-703.

Literatur D.2 / D.3 / D.4

Thompson A J, Baranzini S E, Geurts J et al. Multiple sclerosis. Lancet Neurol, 2018. 391(10130):1622-36.

Tintoré M, Arrambide G, Otero-Romero S et al. The long-term outcomes of CIS patients in the Barcelona inception cohort: Looking back to recognize aggressive MS. Mult Scler. 2020. 26(13):1658-69.

Walter U, Berthele A, Strobl D. Anforderungen an etablierten Off-label-Use in der GKV bei Markteintritt zugelassener Analogpräparate – beispielhaft dargestellt zur Indikation Multiple Sklerose. KrV Kranken- und Pflegeversicherung, 2020. 72(5):192-98.

Wolinsky J S, Arnold D L, Brochet B et al. Long-term follow-up from the ORATORIO trial of ocrelizumab for primary progressive multiple sclerosis: a post-hoc analysis from the ongoing open-label extension of the randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol, 2020. 19(12):998-1009. [Erratum in: Lancet Neurol, 2021. 20(1):e1].

Zhu C, Kalincik T, Horakova D et al; MSBase Study Group. Comparison between dimethyl fumarate, fingolimod, and ocrelizumab after natalizumab cessation. JAMA Neurol, 2023. 80(7):739-48.

D.3 *Generika und Biosimilars*

Barbier L, Ebbers H C, Declerck P et al. The efficacy, safety, and immunogenicity of switching between reference biopharmaceuticals and biosimilars: a systematic review. Clin Pharmacol Ther, 2020. 108(4):734-55.

Cohen J, Belova A, Selmaj K, et al. Glatiramer acetate clinical trial to assess equivalence with Copaxone (GATE) study group. Equivalence of generic glatiramer acetate in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. JAMA Neurol, 2015. 72(12):1433-41.

Greenberg B, Giovannoni G. A place for biosimilars in the changing multiple sclerosis treatment landscape. Mult Scler Relat Disord, 2023. 77:104841.

Hemmer B, Wiendl H, Roth K, et al. Efficacy and safety of proposed biosimilar natalizumab (PB006) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the antelope phase 3 randomized clinical trial. JAMA Neurol, 2023. 80(3):298-307.

D.4 *Zelltherapien*

Bayas A, Berthele A, Blank N et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: a position paper and registry outline. Ther Adv Neurol Disord, 2023. 16:17562864231180730.

Burt R K, Balabanov R, Burman J, Sharrack B et al. Effect of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation versus continued disease-modifying therapy on disease progression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized clinical trial. JAMA Neurol, 2019. 321(2):165-74.

Literatur D.4 / D.5

Burt R K, Han X, Quigley K et al. Real-world application of autologous hematopoietic stem cell transplantation in 507 patients with multiple sclerosis. J Neurol, 2022. 269(5):2513-26.

Cohen J A, Baldassari L E, Atkins H L et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for treatment-refractory relapsing multiple sclerosis: position statement from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant, 2019. 25(5):845-54.

Fischbach F, Richter J, Pfeffer L K et al. CD19-targeted chimeric antigen receptor T cell therapy in two patients with multiple sclerosis. Med, 2024. 5(6):550-558.e2.

Haghikia A, Hegelmaier T, Wolleschak D et al. Anti-CD19 CAR T cells for refractory myasthenia gravis. Lancet Neurol, 2023. 22(12):1104-5.

Konitsioti A M, Prüss H, Laurent S et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for autoimmune diseases of the central nervous system: a systematic literature review. J Neurol, 2024. 271(10):6526-42.

Müller F, Taubmann J, Bucci L et al. CD19 CAR T-cell therapy in autoimmune disease - a case series with follow-up. N Engl J Med, 2024. 390(8):687-700.

Muraro P A, Kazmi M, De Mateis E et al. Real-world effectiveness and safety of autologous haematopoietic stem cell transplantation in MS: the UK experience in 363 patients treated during 2002-2023. ECTRIMS 18.-20.9.2024, Kopenhagen.

Muraro P A, Pasquini M, Atkins H L et al. Long-term outcomes after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. JAMA Neurol, 2017. 74(4):459-69.

Sharack B, Saccardi R, Alexander T et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation and other cellular therapy in multiple sclerosis and immune-mediated neurological diseases: updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and the Joint Accreditation Committee of EBMT and ISCT (JACIE). Bone Marrow Transplant, 2020. 55(2):283-306.

D.5 *MS und Schwangerschaft*

Alroughani R, Alowayesh M S, Ahmed S F et al. Relapse occurrence in women with multiple sclerosis during pregnancy in the new treatment era. Neurology, 2018. 90:e840-e846.

Andersen J B, Kopp T I, Sellebjerg F et al. Pregnancy-related and perinatal outcomes in women with multiple sclerosis: a nationwide Danish cross-sectional study. Neurol Clin Pract, 2021. 11(4):280-90.

Andersen J B, Wandall-Holm M F; Magyari M. Pregnancy outcomes following maternal or paternal exposure to teriflunomide in the Danish MS population. Mult Scler Relat Disord; 2022: 59:10352)

Andersen M L, Jølving L R, Stenager E et al. Maternal multiple sclerosis and health outcomes among the children: a systematic review. Clin Epidemiol, 2023. 15:375-89.

Literatur D.5

Andersen ML, Jølving L R, Iachina M et al. Children born preterm or small for gestational age to mothers with multiple sclerosis: do these children have an increased risk of infections in early life? Mult Scler, 2024. 30(9):1176-84.

Anderson A, Krysko K M, Rutatangwa A et al. Clinical and radiologic disease activity in pregnancy and postpartum in MS. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2021. 8(2):e959.

Anderson A, Rowles W, Poole S et al. Anti-CD20 monoclonal antibody therapy in postpartum women with neurological conditions. Ann Clin Transl Neurol, 2023. 10(11):2053-64.

Arabipoor A, Moini A, Nabavi S M et al. Evaluation of ovarian reserve and the assisted reproductive technology (ART) cycles' outcome as well as the relapse rate within one year after ART in women with multiple sclerosis: a case-control study. J Ovarian Res, 2024. 17(1):165.

Askari F, Rastkar M, Taghavi E A, Ghajarzadeh M. Pregnancy outcomes in women with multiple sclerosis who had exposure to rituximab: a systematic review and meta-analysis. Maedica (Bucur), 2025. 20(1):106-11.

Barataud-Reilhac A, Kerbrat S, Roux J et al. Teriflunomide-exposed pregnancies in a French cohort of patients with multiple sclerosis. Neurol Clin Pract, 2020. 10(4):287-97.

Bast N, Dost-Kovalsky K, Haben S et al. Impact of disease-modifying therapies on pregnancy outcomes in multiple sclerosis: a prospective cohort study from the German multiple sclerosis and pregnancy registry. Lancet Reg Health Eur, 2024. 48:101137.

Bellot M, Luetjens C M, Bagger M et al. Effect of ofatumumab on pregnancy, parturition, and lactation in cynomolgus monkeys. Reprod Toxicol, 2022. 108:28-34.

Bianco A, Lucchini M, Totaro R et al. Disease reactivation after fingolimod discontinuation in pregnant multiple sclerosis patients. Neurotherapeutics, 2021. 18(4):2598-607.

Bove R, Applebee A, Bawden K et al. Patterns of disease-modifying therapy utilization before, during, and after pregnancy and postpartum relapses in women with multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord, 2024a. 88:105738.

Bove R, Oreja-Guevara C, Vukusic S et al. Placental and breastmilk transfer of ocrelizumab from women with multiple sclerosis to infants and the potential impact on B-cell levels: primary analysis of the prospective, multicenter, open-label, phase IV studies MINORE and SOPRANINO (PL4.004). Neurology, 2025. 104 (7_Supplement_1) 3721.

Bove R, Rankin K, Lin C et al. Effect of assisted reproductive technology on multiple sclerosis relapses: case series and meta-analysis. Mult Scler, 2020. 26:1410-9.

Bove R, Stoll S, Dobson R et al. Pregnancy and infant outcomes in women with relapsing multiple sclerosis following exposure to ofatumumab: update from the PRIM study. 2025 Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC), Phoenix (May 28–31, 2025). https://www.medicalcongressposters.com//Default.aspx?doc=4466c [zuletzt abgerufen im Februar 2026].

Literatur D.5

Brandt-Wouters E, Gerlach O H, Hupperts R M. The effect of postpartum intravenous immunoglobulins on the relapse rate among patients with multiple sclerosis. Int J Gynaecol Obstet, 2016. 134(2):194-6.

Bsteh G, Algrang L, Hegen H et al. Pregnancy and multiple sclerosis in the DMT era: a cohort study in western Austria. Mult Scler, 2020. 26(1):69-78.

Celius E G, Ciplea A I, Drulovic J et al. Alemtuzumab and pregnancy – case series from the German MS and Pregnancy Registry, Norway and Serbia. ECTRIMS, 2018. Poster 915.

Chakravarty E F, Murray E R, Kelman A et al. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. Blood, 2011. 117(5):1499-506.

Chey S Y, Kermode A G. Pregnancy outcome following exposure to ocrelizumab in multiple sclerosis. Mult Scler J Exp Transl Clin, 2022. 8(1):20552173221085737.

Ciplea A I, Kurzeja A, Thiel S et al. Safety evaluations of offspring breastfed by mothers receiving glatiramer acetate for relapsing multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord, 2023. 75:104771.

Ciplea A I, Langer-Gould A, de Vries A et al. Monoclonal antibody treatment during pregnancy and/or lactation in women with MS or neuromyelitis optica spectrum disorder. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2020a. 7(4):e723.

Ciplea A I, Langer-Gould A, Stahl A et al. Safety of potential breast milk exposure to IFN-β or glatiramer acetate: one-year infant outcomes. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2020b. 7(4):e757.

Cocco E, Sardu C, Gallo P et al. Frequency and risk factors of mitoxantrone-induced amenorrhea in multiple sclerosis: the FEMIMS study. Mult Scler, 2008. 14(9):1225-33.

Confavreux C, Hutchinson M, Hours M M et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. N Engl J Med, 1998. 339(5):285-91.

Correale J, Farez M F, Ysrraelit M C. Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. Ann Neurol, 2012. 72(5):682-94.

Coyle P K, Sinclair S M, Scheuerle A E et al. Final results from the Betaferon (interferon beta-1b) Pregnancy Registry: a prospective observational study of birth defects and pregnancy-related adverse events. BMJ Open, 2014. 4(5):e004536.

D'Hooghe M B, Nagels G, Uitdehaag B M. Long-term effects of childbirth in MS. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2010. 81(1):38-41.

Doosti R, Ghiasian M, Sahraian M A et al. Maternal and neonatal outcomes associated with natalizumab exposure during pregnancy in Iranian patients with multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord, 2025. 104:106776.

Dahl J, Myhr K M, Daltveit A K et al. Pregnancy, delivery and birth outcome in different stages of maternal multiple sclerosis. J Neurol, 2008. 255(5):623-7.

Literatur D.5

Das G, Damotte V, Gelfand JM et al. Rituximab before and during pregnancy: A systematic review, and a case series in MS and NMOSD. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2018. 5(3):e453.

De Giglio L, Gasperini C, Tortorella C et al. Natalizumab discontinuation and disease restart in pregnancy: a case series. Acta Neurol Scand, 2015. 131(5):336-40.

De Steenwinkel F D O, Dohlhain R J, Hazes J M et al. Does prednisone use or disease activity in pregnant women with rheumatoid arthritis influence the body composition of their offspring? Reprod Toxicol, 2017. 71:118-23.

Demortiere S, Maarouf A, Rico A et al. Disease evolution in women with highly active MS who suspended natalizumab during pregnancy vs rituximab/ocrelizumab before conception. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2023. 10(5):e20016.

Demortiere S, Rico A, Maarouf A et al. Maintenance of natalizumab during the first trimester of pregnancy in active multiple sclerosis. Mult Scler. 2021;27(5):712-18.

Dobson R, Rog D, Ovadia C et al. Anti-CD20 therapies in pregnancy and breast feeding: a review and ABN guidelines. Pract Neurol, 2023. 23:6-14.

Dobson R, Vukusic S, Bove R et al. Pregnancy and infant outcomes in women with multiple sclerosis receiving ocrelizumab: Analysis of approximately 4,000 pregnancies to date. Mult Scler J, 2024. 30(3S):189.

Dost-Kovalsky K, Thiel S, Ciplea A I et al. Cladribine and pregnancy in women with multiple sclerosis: the first cohort study. Mult Scler, 2023. 29(3):461-5.

Dubinsky M C, Charles L, Selmaj K W et al. Pregnancy outcomes in the ozanimod clinical development program in patients with ulcerative colitis, Crohn's disease, and relapsing multiple sclerosis. Inflamm Bowel Dis, 2024. 30(12):2512-5.

Ebrahimi N, Herbstritt S, Gold R et al. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. Mult Scler, 2015. 21(2):198-205.

EMA (2008) Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling. European Medicines Agency, 2008. https://www.ema.europa.eu/en/risk-assessment-medicinal-products-human-reproduction-lactation-data-labelling-scientific-guideline [zuletzt aufgerufen im Februar 2026].

Everage N J, Jones C C, Hellwig K et al. Pregnancy outcomes from an international registry of patients treated with delayed-release dimethyl fumarate. ECTRIMS, 2018. Poster 603.

Literatur D.5

Expertengruppe Off-Label Neurologie/Psychiatrie (2018) Bewertung der Expertengruppe Off-Label – Fachbereich Neurologie/Psychiatrie nach § 35c Abs. 1 SGB V zur Anwendung von Intravenösen Immunglobulinen (IvIg) bei der Multiplen Sklerose, Addendum 1. Bfarm, 2018. https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Zulassung/Zulassungsrelevante-Themen/Expertengruppe-Off-Label/sachstandstabelle.html?nn=596098 [zuletzt aufgerufen im Februar 2026].

Fealko C J, Rolon-Newton M N, Aitken M J L, Gitlin S D. Severe late-onset neutropenia in a pregnant patient with multiple sclerosis after ocrelizumab. Case Rep Neurol, 2025. 17(1):36-40.

Fragoso Y D, Boggild M, Maclas-Islas M A et al. The effects of long-term exposure to disease-modifying drugs during pregnancy in multiple sclerosis. Clin Neurol Neurosurg, 2013. 115(2):154-9.

Frau J, Coghe G, Casanova P et al. Pregnancy planning and outcomes in patients with multiple sclerosis after mitoxantrone therapy: a monocentre assessment. Eur J Neurol, 2018. 25(8):1063-68.

Friend S, Richman S, Bloomgren G et al. Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri® (natalizumab) pregnancy exposure registry: a global, observational, follow-up study. BMC Neurol, 2016. 16(1):150.

Galati A, McElrath T, Bove R. Use of B-cell-depleting therapy in women of childbearing potential with multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder. Neurol Clin Pract, 2022. 12(2):154-63.

Gavoille A, Rollot F, Casey R et al. Therapeutic management during pregnancy and relapse risk in women with multiple sclerosis. JAMA Neurol, 2025. 82(10):994-1003.

Geissbühler Y, Vile J, Koren G et al. Evaluation of pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis after fingolimod exposure. Ther Adv Neurol Disord, 2018. 11:1756286418804760.

Giovannoni G, Galazka A, Schick R et al. Pregnancy outcomes during the clinical development of cladribine in multiple sclerosis: an integrated analysis of safety. Drug Safety, 2020. 43(7):635-43.

Gitman V, Stavropoulos A, Saenz V et al. Pregnancy outcomes of women with multiple sclerosis treated with ocrelizumab in Canada: A descriptive analysis of real-world data. Mult Scler Relat Disord, 2022. 62:103792.

Gold R, Phillips J T, Havrdova E et al. Delayed-release dimethyl fumarate and pregnancy: preclinical studies and pregnancy outcomes from clinical trials and postmarketing experience. Neurol Ther, 2015. 4(2):93-104.

Gonzalez Caldito N, Graham E L, Grebenciucova E. Rituximab and pregnancy: late-onset neutropenia in a 2-month infant whose mother received rituximab 2 weeks prior to childbirth. Mult Scler, 2024. 30(2):272-4.

Literatur D.5

Guarnaccia J B, Cabot A, Garten L L et al. Teriflunomide levels in women whose male sexual partner is on teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord, 2022. 57:103347

Haas J, Hommes O R. A dose comparison study of IVIG in postpartum relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler, 2007. 13(7):900-8.

Haben S, Ciplea A I, Tokic M et al. Early postpartum treatment strategies and early postpartum relapses in women with active multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2024. 95(2):151-7.

Haghikia A, Langer-Gould A, Rellensmann G et al. Natalizumab use during the third trimester of pregnancy. JAMA Neurol, 2014. 71(7):891-5.

Hakkarainen K M, Juuti R, Burkill S et al. Pregnancy outcomes after exposure to interferon beta: a register-based cohort study among women with MS in Finland and Sweden. Ther Adv Neurol Disord, 2020. 13:1756286420951072.

Hellwig K, Beste C, Brune N et al. Increased MS relapse rate during assisted reproduction technique. J Neurol, 2008a. 255:592-3.

Hellwig K, Brune N, Haghikia A et al. Reproductive counselling, treatment and course of pregnancy in 73 German MS patients. Acta Neurol Scand, 2008b. 118:24-8.

Hellwig K, Caron F D, Wicklein E et al. Pregnancy outcomes from the global pharmacovigilance database on interferon beta-1b exposure. Ther Adv Neurol Disord, 2020. 13:1756286420910310.

Hellwig K, Gold R. Glatiramer acetate and interferon-beta throughout gestation and postpartum in women with multiple sclerosis. J Neurol, 2011. 258(3):502-3.

Hellwig K, Haghikia A, Agne H et al. Protective effect of breastfeeding in postpartum relapse rate of mothers with multiple sclerosis. Arch Neurol, 2009a. 66:1580-1581. Author reply 1581.

Hellwig K, Rog D, McGuigan C et al. Final analysis of 379 pregnancy outcomes after exposure to dimethyl fumarate in a prospective international registry. Mult Scler, 2024. 30(2):209-215.

Hellwig K, Rog D, McGuigan C et al. Interim analysis of pregnancy outcomes after exposure to dimethyl fumarate in a prospective international registry. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2021a. 9(1):e1114.

Hellwig K, Schimrigk S, Beste C et al. Increase in relapse rate during assisted reproduction technique in patients with multiple sclerosis. Eur Neurol, 2009b. 61:65-68.

Hellwig K, Tilson H H, Thiel S et al. Pregnancy and infant outcomes in multiple sclerosis: findings from the global MAPLE-MS pharmacovigilance program. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2025. 12(5):e200438.

Hellwig K, Tokic M, Thiel S et al. Multiple sclerosis disease activity and disability following discontinuation of natalizumab for pregnancy. JAMA Netw Open. 2022;5(1):e2144750.

Literatur D.5

Hellwig K, Tokic M, Thiel S et al. Multiple sclerosis disease activity and disability following cessation of fingolimod for pregnancy. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2023. 10:e200126.

Hellwig K, Verdun di Cantogno E, Sabidó M. A systematic review of relapse rates during pregnancy and postpartum in patients with relapsing multiple sclerosis. Ther Adv Neurol Disord, 2021b. 14:17562864211051012.

Herbstritt S, Langer-Gould A, Rockhoff M et al. Glatiramer acetate during early pregnancy: A prospective cohort study. Mult Scler, 2016. 22(6):810-6.

Hoffmann F, Kraft A, Heigl F et al. Tryptophan immunoadsorption during pregnancy and breastfeeding in patients with acute relapse of multiple sclerosis and neuromyelitis optica. Ther Adv Neurol Disord, 2018. 11:1756286418774973.

Horvat Ledinek A H, Brecl Jakob G, Jerše J et al. Intravenous immunoglobulins for the prevention of postpartum relapses in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord, 2020. 38:101519.

Jeantin L, Bensa-Koscher C, Deschamps R et al. Multiple sclerosis reactivations after fingolimod discontinuation for pregnancy planning. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2025. 96(6):617-8.

Jølving L R, Larsen M D, Fedder J et al. Live birth in women with multiple sclerosis receiving assisted reproduction. Reprod Biomed Online, 2020. 40(5):711-8.

Juto A, Fink K, Al Nimer F et al. Interrupting rituximab treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis; no evidence of rebound disease activity. Mult Scler Relat Disord, 2020. 37:101468.

Kaplan S, Ghimpeteanu A, Dragut C F. Pregnancy and infant outcomes in women with multiple sclerosis exposed to glatiramer acetate therapy: an extended 4-year safety update. Drug Saf, 2025. 48(6):697-713.

Kaplan S, Zeygarnik M, Stern T et al. Pregnancy and fetal outcomes following maternal exposure to glatiramer acetate in all three trimesters of pregnancy. Eur J Neurol, 2023. 30(12):3890-5.

Karlsson G, Frankis G, Koren G et al. Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. Neurology, 2014. 82(8):674-80.

Kieseier B C, Benamor M. Pregnancy outcomes following maternal and paternal exposure to teriflunomide during treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis. Neurol Ther, 2014. 3(2):133-38.

Klehmet J, Begus-Nahrmann Y, Taipale K et al. Pregnancy outcomes in female multiple sclerosis patients exposed to intramuscular interferon beta-1a or peginterferon beta-1a reported in a german patient support programme - results from the non-interventional post-authorization safety study PRIMA. Ther Adv Neurol Disord, 2023. 16:17562864231214041.

Literatur D.5

Kozik V, Dreiling M, Müller D et al. Cognitive performance and MS after receiving high dose steroids. Neurology, 2025. 105(9):e214217.

Krysko K M, Dobson R, Alroughani R et al. Family planning considerations in people with multiple sclerosis. Lancet Neurol 2023 Apr;22(4):350-66.

Krysko K M, LaHue S C, Anderson A et al. Minimal breast milk transfer of rituximab, a monoclonal antibody used in neurological conditions. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2019. 7(1):e637.

Kümpfel T, Thiel S, Meinl I et al. Anti-CD20 therapies and pregnancy in neuroimmunologic disorders: A cohort study from Germany. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2020. 8(1):e913.

Kurze I, Schmidt M, Bertschy S et al. (2024) S2k-Leitlinie Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett bei Frauen mit Querschnittslähmung. Deutschsprachige Medizinische Gesellschaft für Paraplegiologie e.V. (DMGP), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) (Hrsg.). https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/179-002 [zuletzt aufgerufen im Februar 2026].

LaHue S C, Anderson A, Krysko K M et al. Transfer of monoclonal antibodies into breastmilk in neurologic and non-neurologic diseases. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2020. 7:e769.

Lamaita R, Melo C, Laranjeira C et al. Multiple sclerosis in pregnancy and its role in female fertility: a systematic review. JBRA Assist Reprod, 2021. 25:493-99.

Landi D, Bartolomeo S, Bovis F et al. Maternal and fetal outcomes in an Italian multicentric cohort of women with multiple sclerosis exposed to dimethyl fumarate during pregnancy. Mult Scler, 2024. 30(11-12):1503-13.

Langer-Gould A, Huang S M, Gupta R et al. Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. Arch Neurol, 2009. 66:958-63.

Langer-Gould A, Smith J B, Albers K B et al. Pregnancy-related relapses and breastfeeding in a contemporary multiple sclerosis cohort. Neurology, 2020. 94(18):e1939-e1949.

Langer-Gould A, Smith J B, Hellwig K et al. Breastfeeding, ovulatory years, and risk of multiple sclerosis. Neurology, 2017. 89(6):563-69.

Laplaud D A, Leray E, Bariere P et al. Increase in multiple sclerosis relapse rate following in vitro fertilization. Neurology, 2006. 66:1280-81.

Lau C, Narotsky M G, Lui D et al. Exposure-disease continuum for 2-chloro-2'-deoxyadenosine (2-CdA), a prototype teratogen: induction of lumbar hernia in the rat and species comparison for the teratogenic responses. Teratology, 2002. 66(1):6-18.

Lorefice L, Fronza M, Fenu G et al. Effects of pregnancy and breastfeeding on clinical outcomes and MRI measurements of women with multiple sclerosis: an exploratory real-world cohort study. Neurol Ther, 2022. 11(1):39-49.

Literatur D.5

MacDonald S C, McElrath T F, Hernández-Díaz S. Pregnancy outcomes in women with multiple sclerosis. Am J Epidemiol, 2019. 188(1):57-66.

Mahlanza T D, Manieri M C, Klawiter E C et al. Prospective growth and developmental outcomes in infants born to mothers with multiple sclerosis. Mult Scler, 2021. 27(1):79-89.

Mainguy M, Tillaut H, Degremont A et al. Assessing the risk of relapse requiring corticosteroids after in vitro fertilization in women with multiple sclerosis. Neurology, 2022. 99(17):e1916-e1925.

Meinl I, Havla J, Hohlfeld R. Recurrence of disease activity during pregnancy after cessation of fingolimod in multiple sclerosis. Mult Scler, 2017. 1352458517731913.

Oh J, Achiron A, Celius E G, Chambers C et al. Pregnancy outcomes and postpartum relapse rates in women with RRMS treated with alemtuzumab in the phase 2 and 3 clinical development program over 16 years. Mult Scler Relat Disord, 2020. 43:102146.

Oreja-Guevara C, Wray S, Buffels R et al. Pregnancy outcomes in patients treated with ocrelizumab. J Neurol Sci, 2019. 405 [Suppl.]:311-12.

Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. Teratology, 2000. 62:385-92.

Pauliat E, Onken M, Weber-Schoendorfer C et al. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fingolimod: A collaborative ENTIS study. Mult Scler, 2021. 27(3):475-78.

Platzbecker K, Wentzell N, Kollhorst B et al. Fingolimod, teriflunomide and cladribine for the treatment of multiple sclerosis in women of childbearing age: description of drug utilization and exposed pregnancies in Germany. Mult Scler Relat Disord, 2022. 67:104184

Portaccio E, Annovazzi P, Ghezzi A et al. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: Fetal risks. Neurology, 2018a. 90(10):e823-e831.

Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B et al. Postpartum relapses increase the risk of disability progression in multiple sclerosis: the role of disease modifying drugs. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014. 85(8):845–50.

Portaccio E, Moiola L, Martinelli V et al. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: II: Maternal risks. Neurology, 2018b. 90(10):e832-e839.

Portaccio E, Tudisco L, Pastò L et al. MS Study Group of the Italian Neurological Society. Pregnancy in multiple sclerosis women with relapses in the year before conception increases the risk of long-term disability worsening. Mult Scler, 2022. 28:472-79.

Proschmann U, Haase R, Inojosa H et al. Drug and neurofilament levels in serum and breastmilk of women with multiple sclerosis exposed to natalizumab during pregnancy and lactation. Front Immunol, 2021. 12:715195.

Räikkönen K, Gissler M, Kajantie E. Associations between maternal antenatal corticosteroid treatment and mental and behavioral disorders in children. JAMA; 2020: 323: 1924–33.

Literatur D.5

Razaz N, Piehl F, Frisell T, Langer-Gould A M et al. Disease activity in pregnancy and postpartum in women with MS who suspended rituximab and natalizumab. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2020. 7(6):e903.

Rog D, Oh J, Chambers C. Pregnancy outcomes in patients with RRMS treated with alemtuzumab from the clinical development program. ECTRIMS, 2017. Poster 749.

Rolfes M, Rutatangwa A, Waubant E, Krysko KM. Ocrelizumab exposure in the second trimester of pregnancy without neonatal B-cell depletion. Mult Scler Relat Disord, 2020. 45:102398.

Rote Hand Brief (2019) Fingolimod (Gilenya®): Neue Kontraindikation bei Anwendung während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Nürnberg, 02.09.2019. https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Rote-Hand-Briefe/_node.html [zuletzt aufgerufen im Februar 2026].

Sandberg-Wollheim M, Neudorfer O, Grinspan A et al. Pregnancy outcomes from the branded glatiramer acetate pregnancy database. Int J MS Care, 2018. 20(1):9-14.

Schubert C, Steinberg L, Peper J et al. Postpartum relapse risk in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2023. 94:718-25.

Schwake C, Steinle J, Thiel S et al. Neonatal B-cell levels and infant health in newborns potentially exposed to anti-CD20 monoclonal antibodies during pregnancy or lactation. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2024. 11(4):e200264.

Sepúlveda M, Montejo C, Llufriu S et al. Rebound of multiple sclerosis activity after fingolimod withdrawal due to planning pregnancy: Analysis of predisposing factors. Mult Scler Relat Disord, 2020. 38:101483.

Shipley J, Beadnall H N, Sanfilippo P G et al. Disease course after pregnancy in women with progressive multiple sclerosis symptoms. Mult Scler, 2025. 31(12):1439-51.

Smith J B, Hellwig K, Fink K et al. Rituximab, MS, and pregnancy. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2020. 7(4):e734.

Thiel S, Langer-Gould A, Rockhoff M et al. Interferon-beta exposure during first trimester is safe in women with multiple sclerosis - a prospective cohort study from the German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry. Mult Scler, 2016. 22(6):801-9.

Thiel S, Litvin N, Haben S et al. Disease activity and neonatal outcomes after exposure to natalizumab throughout pregnancy. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2024. 95(6):561-70.

Tillaut H, Degrémont A, Kerbrat S et al. Pregnancy in women with multiple sclerosis in France from 2010 to 2015: incidence, outcomes, and exposure to disease-modifying therapies. Mult Scler, 2022. 28(5):778-89.

Trabaud V, Zimmerman A, Gnisci A et al. Multiple sclerosis, fertility, pregnancy, and assisted reproductive technology: current knowledge. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2026. 55(1):103061.

Literatur D.5 / D.6

Triplett J D, Vijayan S, Rajanayagam S et al. Pregnancy outcomes amongst multiple sclerosis females with third trimester natalizumab use. Mult Scler Relat Disord, 2020. 40:101961.

Tuohy O, Costelloe L, Hill-Cawthorne G et al. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015. 86(2):208-15.

Vukusic S, Bove R, Dobson R et al. Pregnancy and infant outcomes in women with multiple sclerosis treated with ocrelizumab. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2025. 12(1):e200349.

Vukusic S, Coyle P K, Jurgensen S et al. Pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis treated with teriflunomide: Clinical study data and 5 years of post-marketing experience. Mult Scler, 2019. 26(7):829-36.

Vukusic S, Durand-Dubief F, Benoit A et al. Natalizumab for the prevention of post-partum relapses in women with multiple sclerosis. Mult Scler, 2015. 21(7):953-5.

Vukusic S, Hutchinson M, Hours M et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse. Brain, 2004. 127(Pt 6):1353-60.

Walter L I, Kana V, Hösli S et al. Relapse activity during pregnancy and the postpartum year is associated with accelerated disability progression in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord, 2026. 106:106932.

Wang J, Johnson T, Sahin L, et al. Evaluation of the safety of drugs and biological products used during lactation: workshop summary. Clin Pharmacol Ther, 2017. 101(6):736-44.

Weinstock-Guttman B, Ross A P, Planton J et al. Analysis of pregnancy outcomes following exposure to intramuscular interferon beta-1a: the AVONEX® pregnancy exposure registry. Drugs Real World Outcomes, 2023. 10(4):503-11.

Wind M, Gaasbeek A G A, Oosten L E M et al. Therapeutic plasma exchange in pregnancy: a literature review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2021. 260:29-36.

Winkelmann A, Sommer P S, Hecker M et al. Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis: a prospective, rater-blinded analysis of relapse rates during pregnancy and the postnatal period. CNS Neurosci Ther, 2019. 25(1):78-85.

Yeh W Z, Widyastuti P A, van der Walt A et al. Natalizumab, fingolimod and dimethyl fumarate use and pregnancy-related relapse and disability in women with multiple sclerosis. Neurology, 2021. 96(24):e2989–e3002.

Zuluaga M I, Otero-Romero S, Rovira A et al. Menarche, pregnancies, and breastfeeding do not modify long-term prognosis in multiple sclerosis. Neurology, 2019. 92(13):e1507-e1516.

D.6 *MS bei Älteren, Kindern und Jugendlichen*

Alroughani R, Akhtar S, Ahmed S et al. Is time to reach EDSS 6.0 faster in patients with late-onset versus young-onset multiple sclerosis? PLoS One, 2016. 11(11):e0165846.

Literatur D.6

Amato M P, Fonderico M, Portaccio E et al. Disease-modifying drugs can reduce disability progression in relapsing multiple sclerosis. Brain, 2020. 143(10):3013-24.

Andersen M A, Buron M D, Magyari M. Late-onset MS is associated with an increased rate of reaching disability milestones. J Neurol, 2021. 268:3352-60.

Bove R M, Healy B, Augustine A et al. Effect of gender on late-onset multiple sclerosis. Mult Scler, 2012. 18(10):1472-9.

Buscarinu M C, Reniè R, Morena E et al. Late-onset MS: disease course and safety-efficacy of DMTS. Front Neurol, 2022. 13:829331.

Butler Pagnotti R, Hua L H, Miller JB. Cognition and disease characteristics in adult onset versus late onset multiple sclerosis. Mult Scler, 2022. 28(6):933-41.

Carotenuto A, Di Monaco C, Papetti L et al. Pediatric-onset multiple sclerosis treatment: a multicentre observational study comparing natalizumab with fingolimod. J Neurol, 2024. 271(10):6773-81.

Cortese M, Bjornevik K, Chitnis T et al. Aging with multiple sclerosis: a longitudinal study of physical function, mental health, and memory in two cohorts of US women. Mult Scler, 2022. 28(1):121-31.

Gorman M P, Healy B C, Polgar-Turcsanyi M et al. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. Arch Neurol, 2009. 66(1):54-9.

Grebenciucova E, Berger J R. Immunosenescence: the role of aging in the predisposition to neuro-infectious complications arising from the treatment of multiple sclerosis. Curr Neurol Neurosci Rep, 2017. 17(8):61.

Guillemin F, Baumann C. Epstein J·et al. Older age at multiple sclerosis onset is an independent factor of poor prognosis: a population-based cohort study. Neuroepidemiology, 2017. 48:179-87.

Habes M, Sotiras A, Erus G et al. White matter lesions: Spatial heterogeneity, links to risk factors, cognition, genetics, and atrophy. Neurology, 2018. 91(10):e964-e975.

Hua L H, Fan T H, Conway D et al. Discontinuation of disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis over age 60. Mult Scler, 2019. 25(5):699-708.

Hua L H, Hersh C M, Tian F et al. Clinical characteristics of a large multi-center cohort of people with multiple sclerosis over age 60. Mult Scler Relat Disord, 2020. 47:102637.

Huppke B, Ellenberger D, Rosewich H et al. Clinical presentation of pediatric multiple sclerosis before puberty. Eur J Neurol, 2014. 21(3):441-6.

Huppke P, Gärtner J. et al. Pädiatrische Multiple Sklerose. S1-Leitlinie, 2023; Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. (GNP), AWMF Registernummer 022 022-014. https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/022-014 [zuletzt aufgerufen im Februar 2026].

Literatur D.6

Huppke P, Stark W, Zürcher C et al. Natalizumab use in pediatric multiple sclerosis. Arch Neurol, 2008. 65(12):1655-8.

Jakimovski D, Dujmic D, Hagemeier J et al. Late onset multiple sclerosis is associated with more severe ventricle expansion. Mult Scler Relat Disord, 2020. 46:102588.

Kappus N, Weinstock-Guttman B, Hagemeier J et al. Cardiovascular risk factors are associated with increased lesion burden and brain atrophy in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2016. 87(2):181-7.

Kis B, Rumberg B, Berlit P. Clinical characteristics of patients with late-onset multiple sclerosis. J. Neurol, 2008. 255(5):697-702.

Mar S, Valeriani M, Steinborn B et al. Ocrelizumab dose selection for treatment of pediatric relapsing-remitting multiple sclerosis: results of the OPERETTA I study. J Neurol, 2025. 272(2):137.

Margoni M, Rinaldi F, Riccardi A et al. No evidence of disease activity including cognition (NEDA-3 plus) in naïve pediatric multiple sclerosis patients treated with natalizumab. J Neurol, 2020. 267(1):100-105.

Martinelli V, Rodegher M, Moiola L et al. Late onset multiple sclerosis: clinical characteristics, prognostic factors and differential diagnosis. Neurol Sci, 2004. 25 Suppl 4:S350-5.

McFaul D, Hakopian N N, Smith J B et al. Defining benign/burnt-out MS and discontinuing disease-modifying therapies. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2021. 8(2):e960.

Miller D H, Khan O A, Sheremata W A et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med, 2003. 348(1):15-23.

Mirmosayyeb O, Brand S, Barzegar M et al. Clinical characteristics and disability progression of early- and late-onset multiple sclerosis compared to adult-onset multiple sclerosis. J Clin Med, 2020. 9:1326.

Monschein T, Salhofer-Polanyi S, Altmann Pet al. Should I stop or should I go on? Disease modifying therapy after the first clinical episode of multiple sclerosis. J Neurol, 2021. 268(4):1247-53.

Montalban X, Lebrun-Frénay C, Oh J et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2024 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2025 Oct;24(10):850-65.

Mowry E M, Pesic M, Grimes B et al. Demyelinating events in early multiple sclerosis have inherent severity and recovery. Neurology, 2009. 72(7):602-8.

Panahi P, Mirzohreh S T, Zafardoust H et al. Pediatric multiple sclerosis: a systematic exploration of effectiveness in current and emerging therapeutics. Pediatr Neurol, 2025. 168:23-59.

Pfeifenbring S, Bunyan R F, Metz I et al. Extensive acute axonal damage in pediatric multiple sclerosis lesions. Ann Neurol, 2015, 77(4):655-67.

Literatur D.6

Polliack M L, Barak Y, Achiron A. Late-onset multiple sclerosis. J Am Geriatr Soc, 2001. 49(2):168-71.

Prosperini L, Haggiag S, Tortorella C et al. Age-related adverse events of disease-modifying treatments for multiple sclerosis: A meta-regression. Mult Scler, 2021. 27(9):1391-402.

Puthenparampil M, Gaggiola M, Ponzano M et al. High NEDA and no PIRA in natalizumab-treated patients with pediatric-onset multiple sclerosis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2024. 11(5):e200303.

Reinhardt K, Weiss S, Rosenbauer J et al. Multiple sclerosis in children and adolescents: incidence and clinical picture - new insights from the nationwide German surveillance (2009-2011). Eur J Neurol, 2014. 21(4):654-9.

Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. N Engl J Med, 2007. 356(25):2603-13.

Shirani A, Zhao Y, Petkau J et al. Multiple sclerosis in older adults: the clinical profile and impact of interferon beta treatment. Biomed Res Int, 2015. 2015:451912.

Signori A, Schiavetti I, Gallo F et al. Subgroups of multiple sclerosis patients with larger treatment benefits: a meta-analysis of randomized trials. Eur J Neurol, 2015. 22(6):960-6.

Stark W, Huppke P, Gärtner J. Paediatric multiple sclerosis: the experience of the German Centre for Multiple Sclerosis in Childhood and Adolescence. J Neurol, 2008. 255 Suppl 6:119-22.

Tremlett H, Devonshire V. Is late-onset multiple sclerosis associated with a worse outcome? Neurology, 2006. 67(6):954-9.

Vaughn C B, Jakimoversuski D, Kavak K S et al. Epidemiology and treatment of multiple sclerosis in elderly populations. Nat Rev Neurol, 2019. 15(6):329-42.

Vollmer B L, Wolf A B, Sillau S et al. evolution of disease modifying therapy benefits and risks: an argument for de-escalation as a treatment paradigm for patients with multiple sclerosis. Front Neurol, 2022. 12:799138.

Weideman A M, Tapia-Maltos M A, Johnson K et al. Meta-analysis of the age-dependent efficacy of multiple sclerosis treatments. Front Neurol, 2017. 8:577.

Weinstock-Guttman B, Zivadinov R, Horakova D et al. Lipid profiles are associated with lesion formation over 24 months in interferon-β treated patients following the first demyelinating event. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2013. 84(11):1186-91.

E. *Therapie der Symptome*

E.1 *Einleitung*

Coenen M, Cieza A, Freeman J et al.; Members of the Consensus Conference. The development of ICF Core Sets for multiple sclerosis: results of the International Consensus Conference. J Neurol, 2011. 258:1477-88.

Degener T. Die UN-Behindertenrechtskonvention – ein neues Verständnis von Behinderung, in: Theresia Degener, Elke Diehl (Hrsg.): Handbuch Behindertenrechtskonvention. Bundeszentrale für politische Bildung, Bonn 2015, S. 55-74.

Flachenecker P. Scores und Assessments in der MS-Rehabilitation. In: Dettmers C, Bülau P, Weiller C (Hrsg.) Rehabilitation der Multiplen Sklerose. Hippocampus Verlag Bad Honnef 2010, pp 77-107.

Flachenecker P, Sterz C, Gusowski K, Meissner H. Beurteilung der beruflichen Leistungsfähigkeit bei Multipler Sklerose - eine prospektive Studie zur Entwicklung und Evaluation eines symptomspezifischen Assessment-Instrumentariums. Neurol Rehabil, 2021. 27:37-48.

Holper L, Coenen M, Weise A et al. Characterization of functioning in multiple sclerosis using the ICF. J Neurol, 2010. 257:103-13.

Multiple Sklerose Register der DMSG, Bundesverband e.V., Berichtsbände 2020-2024: https://www.msregister.de/ms-register/veroeffentlichungen/berichte/ [zuletzt aufgerufen im Februar 2026].

E.2 *Spastik*

Alashram A R, Janada Q, Ghrear T. Noninvasive brain stimulation for spasticity rehabilitation in multiple sclerosis: A systematic review of randomized controlled trials. PM&R, 2024. 16(3):268-77.

Amatya B, Khan F, La M L et al. Non pharmacological interventions for spasticity in multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev, 2013. (2):CD009974.

Brusola G, Garcia E, Albosta M et al. Effectiveness of physical therapy interventions on post-stroke spasticity: an umbrella review. NeuroRehabilitation, 2023. 52(3):349-63.

Carod-Artal F J, Adjamian P, Vila Silván C et al. A systematic review of European regional and national guidelines: a focus on the recommended use of nabiximols in the management of spasticity in multiple sclerosis. Expert Rev Neurother, 2022. 22(6):499-511.

Cozzi F M, Zuckerman D, Sacknovitz A et al. Outcomes, complications, and dosing of intrathecal baclofen in the treatment of multiple sclerosis: a systematic review. Neurosurg Focus, 2024. 56(6):E14.

Cutter N C, Scott D D, Johnson J C et al. Gabapentin effect on spasticity in multiple sclerosis: a placebo-controlled, randomized trial. Arch Phys Med Rehabil, 2000. 81(2):164-69.

Literatur E.2 / E.3

Dykukha I, Essner U, Schreiber H et al. Effects of Sativex® on cognitive function in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Mult Scler Relat Disord, 2022. 68:104173.

Farar J T, Troxel A B, Stott C et al. Validity, reliability and clinical importance of change in a 0-10 numeric rating scale measure of spasticity: a post hoc analysis of a randomized, double blind, placebo-controlled trial. Clin Ther, 2008. 30(5):974-85.

Flachenecker P, Henze T, Zettl U K. Spasticity in patients with multiple sclerosis – clinical characteristics, treatment and quality of life. Acta Neurol Scand, 2014. 129(3):154-62.

Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 2 – Gangstörung und Spastik. Nervenarzt, 2017. 88(12):1428-34.

Henze T, von Mackensen S, Lehrieder G et al. Linguistic and psychometric validation of the MSSS-88 questionnaire for patients with multiple sclerosis and spasticity in Germany. Health Qual Life Outcomes, 2014. 12:119.

Hugos C l, Cameron M H. MS Spasticity: Take Control (STC) for ambulatory adults: protocol for a randomized controlled trial. BMC Neurol, 2020. 20:368.

Hurth H, Morgalla M, Heinzel J et al. Chirurgische Verfahren zur Therapie der Spastik. Nervenarzt 2023; 94(12):1116-1122.

Kleiner D, Horváth I L, Bunduc S et al. Nabiximols is efficient as add-on treatment for patients with multiple sclerosis spasticity refractory to standard treatment: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. Curr Neuropharmacol, 2023. 21(12):2505-15.

Moccia M, Frau J, Carotenuto A et al. Botulinum toxin for the management of spasticity in multiple sclerosis: the Italian botulinum toxin network study. Neurol Sci, 2020. 41(10):2781-92.

Otero-Romero S, Sastre-Garriga J, Comi G et al. Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: systematic review and consensus paper. Mult Scler, 2016. 22(11):1386-96.

Paisley S, Beard S, Hunn A, Wight J. Clinical effectiveness of oral treatments for spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. Mult Scler, 2002. 8(4):319-29.

Vázquez-Doce A, Delgado L G, Arriaza Gómez M J et al. Effectiveness of repeated injections of botulinum toxin A on gait and fatigue in adults with spastic paraparesis secondary to multiple sclerosis. NeuroRehabilitation, 2024. 54(4):663-75.

E.3 *Gangstörung und Stürze*

Abou L, McCloskey C, Wernimont C et al. Examination of risk factors associated with falls and injurious falls in people with multiple sclerosis: an updated nationwide study. Arch Phys Med Rehabil, 2024. 105(4):717-24.

Arik M I, Kiloatar H, Saracoglu I. Do Pilates exercises improve balance in patients with multiple sclerosis? A systematic review and meta-analysis. Mult Scler Relat Disord, 2022. 57:103410.

Literatur E.3

Baert I, Freeman J, Smedal T et al. Responsiveness and clinically meaningful improvement, according to disability level, of five walking measures after rehabilitation in multiple sclerosis: a European multicenter study. Neurorehabil Neural Repair, 2014. 28(7):621-31.

Campbell E, Coulter E H, Paul L High intensity interval training for people with multiple sclerosis: A systematic review. Mult Scler Relat Disord, 2018. 24:55-63.

Coote S, Comber L, Quinn G et al. Falls in people with multiple sclerosis: risk identification, intervention, and future directions. Int J MS Care, 2020. 22(6):247-255.

Gasperini C, Hupperts R, Lycke J et al. Prolonged-release fampridine treatment improved subject-reported impact of multiple sclerosis: item-level analysis of the MSIS-29. J Neurol Sci, 2016. 370:123-31.

Goodman A D, Brown T R, Edwards K R et al. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. Ann Neurol, 2010. 68(4):494-502.

Goodman A D, Brown T R, Krupp L B et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. Lancet Neurol, 2009. 373(9665):732-38.

Heesen C, Haase R, Melzig S et al. Perceptions on the value of bodily functions in multiple sclerosis. Acta Neurol Scand, 2018. 137(3):356-62.

Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 2 – Gangstörung und Spastik. Nervenarzt, 2017. 88(12):1428-34.

Hobart J, Ziemssen T, Feys P et al. Assessment of clinically meaningful improvements in self-reported walking ability in participants with multiple sclerosis: results from the randomized, double-blind, phase III ENHANCE trial of prolonged-release fampridine. CNS Drugs, 2019. 33:61-79.

Hupperts R, Gasperini C, Lycke J et al. Efficacy of prolonged-release fampridine versus placebo on walking ability, dynamic and static balance, physical impact of multiple sclerosis, and quality of life: an integrated analysis of MOBILE and ENHANCE. Ther Adv Neurol Disord, 2022. 15:1–23.

Hupperts R, Lycke J, Short C et al. Prolonged-release fampridine and walking and balance in MS: randomised controlled MOBILE trial. Mult Scler, 2016. 22:212-21.

Miller Renfrew L, Lord A C, McFadyen A K et al. A comparison of the initial orthotic effects of functional electrical stimulation and ankle-foot orthoses on the speed and oxygen cost of gait in multiple sclerosis. J Rehabil Assist Technol Eng, 2018. 5:2055668318755071.

Parsaei M, Amanollahi M, TaghaviZanjani F et al. Effects of non-pharmacological interventions on gait and balance of persons with multiple sclerosis: a narrative review. Mult Scler Relat Disord, 2024. 82:105415.

Plummer P. Critical appraisal of evidence for improving gait speed in people with multiple sclerosis: dalfampridine versus gait training. Int J MS Care, 2016. 18(3):105-15.

Literatur E.3 / E.4

Street T, Taylor P, Swain I. Effectiveness of functional electrical stimulation on walking speed, functional walking category, and clinically meaningful changes for people with multiple sclerosis. Arch Phys Med Rehabil, 2015. 96(4):667-72.

Tholen R, Dettmers C, Henze T et al. Bewegungstherapie zur Verbesserung der Mobilität bei Patienten mit Multipler Sklerose. Konsensusfassung für die Leitlinie der DGNR in Zusammenarbeit mit Physio Deutschland – Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e. V. Neurol Rehabil, 2019. 25:3-40.

Yapundich R, Applebee A, Bethoux F et al. Evaluation of dalfampridine extended release 5 and 10 mg in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. Int J MS Care, 2015. 17(3):138-45.

Yingyongyudha A, Saengsirisuwan V, Panichaporn W et al. The Mini-Balance Evaluation Systems Test (Mini-BESTest) demonstrates higher accuracy in identifying older adult participants with history of falls than do the BESTest, Berg Balance Scale, or Timed Up and Go Test. J Geriatr Phys Ther, 2016. 39(2):64-70.

E.4 *Ataxie und Tremor*

Brandmeir, N J, Murray A, Cheyuo C et al. Deep brain stimulation for multiple sclerosis tremor: a meta-analysis. Neuromodulation, 2020. 23(4):463–8.

Chasiotis A K, Kitsos D K, Stavrogianni K et al. Rehabilitation on cerebellar ataxic patients with multiple sclerosis: a systematic review. J Neurosci Res, 2023. 101(12):1773–80.

Feys P, Duportail M, Kos D et al. Effects of peripheral cooling on upper limb tremor severity and functional capacity in persons with MS. J Clin Med, 2023. 12(13):4549.

Feys P, Lamers I, Francis G et al; Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. The Nine-Hole Peg Test as a manual dexterity performance measure for multiple sclerosis. Mult Scler, 2017. 23(5): 711-20.

Ghosh R, Roy D, Dubey S et al. Movement disorders in multiple sclerosis: an update. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y), 2022. 12(1):14.

Gonul Oner O, Erturk Cetin O, Serkan D. A retrospective study on botulinum toxin injection in patients with multiple sclerosis related tremor: a treatment option worth trying. Clin Neuropharmacol, 2024. 47(6):189-92.

Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 1 – Methodisches Vorgehen, Ataxie und Tremor. Nervenarzt 2017; 88: 1421-27.

Klockgether T. et al. Ataxien des Erwachsenenalters, S1-Leitlinie, 2023, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. https://www.dgn.org/leitlinien. [zuletzt aufgerufen im Februar 2026].

McCreary J K, Rogers J A, Forwell S J (2018). Upper limb intention tremor in multiple sclerosis. Int J MS Care, 2018. 20(5):211-23.

Literatur E.4 / E.5

Pourmohammadi A, Riahi R, Hosseini S M, Adibi I. Pharmacological treatment of tremor in multiple sclerosis; a systematic review. Mult Scler Relat Disord, 2022. 60:103722.

Silberbauer J, Schidl S, Diermayr G et al. Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA): Übersetzung und kulturelle Anpassung an den deutschsprachigen Raum. Wien Med Wochenschr, 2024. 174:111–22.

Zali A, Khoshnood RJ, Motavaf M et al. Deep brain stimulation for multiple sclerosis tremor: a systematic review and meta-analysis. Mult Scler Relat Disord, 2021. 56:103256.

E.5 *Fatigue*

Askari S, Fanelli D, Harvey K. Cognitive fatigue interventions for people with multiple sclerosis: a scoping review. Mult Scler Relat Disord, 2021. 55:103213.

Claros Salinas D, Dittmer N, Neumann M et al. Induction of cognitive fatigue in MS patients through cognitive and physical load. Neuropsychol Rehabil, 2013. 23:182-201.

Du L, Xi H, Zhang S et al. Effects of exercise in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta analysis. Front Public Health, 2024. 10;12:1387658.

Englund S, Piehl F, Kierkegaard M. High-intensity resistance training in people with multiple sclerosis experiencing fatigue: a randomised controlled trial. Mult Scler Relat Disord, 2022. 68:104106.

Flachenecker P, Eichstädt K, Berger K et al. Multiple Sklerose in Deutschland - aktualisierte Auswertungen des MS-Registers der DMSG 2014 – 2018. Fortschr Neurol Psychiatr, 2020. 88:436-50.

Flachenecker P, Kümpfel T, Kallmann B et al. Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. Mult Scler, 2002. 8(6):523-26.

Flachenecker P, Meissner H, Frey R et al. Neuropsychological training of attention improves MS-related fatigue: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind pilot study. Eur Neurol, 2017. 78(5-6):312-17.

Flachenecker P, Meissner H. Fatigue in multiple sclerosis presenting as acute relapse: subjective and objective assessment. Mult Scler, 2008. 14(2):274-77.

Flachenecker P, Müller G, König H et al. Fatigue bei multipler Sklerose: Entwicklung und Validierung des „Würzburger Erschöpfungs-Inventar bei Multipler Sklerose“ (WEIMuS). Nervenarzt, 2006. 77(2):165-6.

Flachenecker P. Fatigue bei Multipler Sklerose – pathophysiologische Aspekte und Abgrenzung zur Depression. Ärztliche Psychotherapie, 2017. 12(2):93-101.

Literatur E.5

Gay M C, Cassedanne F, Barbot F et al. Long-term effectiveness of a cognitive behavioural therapy (CBT) in the management of fatigue in patients with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS): a multicentre, randomised, open-label, controlled trial versus standard care. J Neurol Neurosurg Psych, 2024. 95:158-66.

Hersche R, Roser K, Weise A et al. Fatigue self-management education in persons with disease-related fatigue: a comprehensive review of the effectiveness on fatigue and quality of life. Patient Educ Couns, 2022. 105:1362-78.

Jagadish A, Shankaranarayana AM, Natarajan M, Solomon JM. Transcranial direct current stimulation for fatigue in neurological conditions: a systematic scoping review. Physiotherp Res Int, 2024. 29: e2054.

Kluger B M, Krupp L B, Enoka R M. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. Neurology, 2013. 80(4):409-16.

Langeskov-Christensen M, Hvid LG, Jensen HB et al. Efficacy of high-intensity aerobic exercise on common multiple sclerosis symptoms. Acta Neurol Scand, 2022. 145:229-38.

López-Munoz P, Torres-Costoso A I, Fernández-Rodríguez R et al. Effect of vitamin D supplementation on fatigue in multiple sclerosis: a systematic review and meta analysis. Nutrients, 2023. 15:2861.

Oliva Ramirez A, Keenan A, Kalau O et al. Prevalence and burden of multiple sclerosis-related fatigue: a systematic literature review. BMC Neurol, 2021. 21(1):468.

Penner I K, Raselli C, Stocklin M et al. The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC): validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue. Mult Scler, 2009. 15(12):1509-17.

Pöttgen J, Moss-Morris R, Wendebourg J M et al. Randomised controlled trial of a self-guided online fatigue intervention in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2018. 89(9):970-6.

Pucci E, Branas P, D'Amico R et al. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev, 2007. (2):CD002818.

Rommer P S, Eichstädt K, Ellenberger D et al. Symptomatology and symptomatic treatment in multiple sclerosis: results from a nationwide MS registry. Mult Scler, 2018. 25:1641-52.

Sehle A, Vieten M, Sailer S et al. Objective assessment of motor fatigue in multiple sclerosis: the Fatigue index Kliniken Schmieder (FKS). J Neurol, 2014. 261(9):1752-62.

Shohani M, Kazemi F, Rhamati S, Azami M. The effect of yoga on the quality of life and fatigue in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Complement Ther Clin Pract, 2020. 39:101087.

Simpson R, Simpson S, Ramparsad N et al. Effects of mindfulness-based interventions on physical symptoms in people with multiple sclerosis - a systematic review and meta-analysis. Mult Scler Relat Disord, 2020. 38:101493.

Literatur E.5 / E.6

Snetselaar L G, Cheek J J, Fox S S et al. Efficacy of diet on fatigue and quality of life in multiple sclerosis: a systematic review and network meta analysis of randomized trials. Neurology, 2023. 100:e357-66.

Stevens C J, Singh G, Peterson B et al. The effect of cooling garments to improve physical function in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Mult Scler Relat Disord 2023; 38:101493. doi: 10.1016/j.msard.2019.101493.

Torres-Costoso A, Martínez-Vizcaíno V, Reina-Gutiérrez S et al. Effect of exercise on fatigue in multiple sclerosis: a network meta analysis comparing different types of exercise. Arch Phys Med Rehabil, 2022. 103:970-987.

Veauthier C, Hasselmann H, Gold S M. The Berlin Treatment Algorithm: recommendations for tailored innovative therapeutic strategies for multiple sclerosis-related fatigue. EPMA J, 2016. 7:25

Voelter H U, Hildebrandt H, Kastrup A. MS-assoziierte Fatigue – Welche Immuntherapie hilft? Akt Neurol, 2016. 43(08):511-18.

Weinges-Evers N, Brandt A U, Bock M et al. Correlation of self-assessed fatigue and alertness in multiple sclerosis. Mult Scler, 2010. 16(9):1134-40.

Yusuf F, Wijnands J M, Kingwell E et al. Fatigue, sleep disorders, anaemia and pain in the multiple sclerosis prodrome. Mult Scler, 2021. 27(2):290-302.

E.6 *Kognitive Einschränkungen*

Amato M P, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. J Neurol Sci, 2006. 245(1-2):41-6.

Amatya B, Khan F. Does memory rehabilitation improve health outcomes in people with multiple sclerosis? A Cochrane Review summary with commentary. NeuroRehabilitation, 2023. 52:663-66.

Bellinvia A, Portaccio E, Amato M P. Current advances in the pharmacological prevention and management of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Expert Opin Pharmacother, 2023. 24:435-51.

Carlomagno V, Mirabella M, Lucchini M. Current status of oral disease-modifying treatment effects on cognitive outcomes in multiple sclerosis: a scoping review. Bioengineering (Basel), 2023. 10:848.

Cotter J, Muhlert N, Talwar A et al. Examining the effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors and stimulant-based medications for cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev, 2018. 86:99-107.

DeLuca J, Chiaravalloti N D, Sandroff B M. Treatment and management of cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. Nat Rev Neurol, 2020. 16:319-32.

Literatur E.6

Fimm B. et al. Diagnostik und Therapie von Aufmerksamkeitsstörungen bei neurologischen Erkrankungen, S2e-Leitlinine, 2023, In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. https://www.dgn.org/leitlinien [zuletzt aufgerufen im Februar 2026].

Flachenecker P, Kobelt G, Berg J et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: results for Germany. Mult Scler, 2017. 23(2_suppl):78-90.

Gharakhanlou R, Wesselmann L, Rademacher A et al. Exercise training and cognitive performance in persons with multiple sclerosis: a systematic review and multilevel meta-analysis of clinical trials. Mult Scler, 2021. 27:1977-93.

Gotur A J, Prasad K, Bhatia R et al. Rivastigmine for cognitive impairment in multiple sclerosis: a prospective randomized open label study with blinded end-point assessment. Neurol India, 2023. 71:514-21.

Johnen A, Bürkner P C, Landmeyer N C et al. Can we predict cognitive decline after initial diagnosis of multiple sclerosis? Results from the German National early MS cohort (KKNMS). J Neurol, 2019. 266(2):386-97.

Kalb R, Beier M, Benedict R H et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. Mult Scler, 2018. 24(13):1665-80.

Li G, You Q, Hou X et al. The effect of exercise on cognitive function in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Neurol, 2023. 270:2908-23.

Klein O A, Drummond A, Mhizha-Murira J R et al. Effectiveness of cognitive rehabilitation for people with multiple sclerosis: a meta-synthesis of patient perspectives. Neuropsychol Rehabil, 2019. 29:491-512.

Komar A, Dickson K, Alavinia M. Effects of mindfulness-based interventions on cognition in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Front Psychiatry, 2024. 15:1339851.

Potticary H, Langdon D. A. Systematic review and meta-analysis of the Brief Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) international validations. J Clin Med, 2023. 12:703.

Redero D, Lázaro E, Vázquez N, Soria C. Neuropsychological rehabilitation in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. Appl Neuropsychol Adult, 2023. 28:1-9.

Rosti-Otajärvi E M, Hämäläinen P I. Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014.1(1):CD012732.

Roy S, Benedict R H, Drake A S et al. Impact of pharmacotherapy on cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. CNS Drugs, 2016. 30(3):209-25.

Sterz C, Ellenberger D, Friede T et al. Employment-associated factors in multiple sclerosis – results of a cross-sectional study in Germany. Edorium J Disabil Rehabil, 2016. 2:24-33.

Literatur E.6 / E.7

Thöne-Otto A. et al. Diagnostik und Therapie von Gedächtnisstörungen bei neurologischen Erkrankungen, S2e-Leitlinie, 2020, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. https://www.dgn.org/leitlinien [zuletzt aufgerufen im Februar 2026].

E.7 *Störungen der Sexualität*

Altmann P, Leutmezer F, Leithner K et al. Predisposing factors for sexual dysfunction in multiple sclerosis. Front Neurol, 2021. 12:618370.

Behn M, Kielhofner J, Panicker J N et al. Sexual dysfunction and commonly used drugs in neurology. Pract Neurol. 2024;24(3):207-14.

Beier K M, Goecker D, Babinsky S et al. Sexualität und Partnerschaft bei Multipler Sklerose: Ergebnisse einer empirischen Studie bei Betroffenen und ihren Partnern. Sexuologie, 2012. 9:4-22.

Campetella M, Marino F, Gavi F et al. Classification and management of sexual dysfunctions in multiple sclerosis patients: a review of current literature. Urologia, 2023. 90(4):605-10.

Conte W L. Addressing LGBTQ+ health equity and disparities in multiple sclerosis: a call for research and action. Mult Scler J, 2024. 30(8) 974– 6.

Dasgupta R, Wiseman O J, Kanabar G et al. Efficacy of sildenafil in the treatment of female sexual dysfunction due to multiple sclerosis. J Urol, 2004. 171(3):1189-93.

Davis S R. The effects of tibolone on mood and libido. Menopause, 2002. 9(3):162-70.

Dunya C P, Tülek Z, Kürtüncü M et al. Evaluating the effects of transcutaneous tibial nerve stimulation or pelvic floor muscle training on sexual dysfunction in female multiple sclerosis patients reporting overactive bladder. Neurourol Urodyn, 2021; 40(6):1661-9.

Dunya C P, Tülek Z, Uchiyama T et al. Systematic review of the prevalence, symptomatology and management options of sexual dysfunction in women with multiple sclerosis. Neurourol Urodyn, 2020. 39:83-95.

Esteve-Ríos A, Garcia-Sanjuan S, Oliver-Roig A. Effectiveness of interventions aimed at improving the sexuality of women with multiple sclerosis: a systematic review. Clin Rehabil, 2020. 34:438-49.

Foley F W, Zemon V, Campagnolo D et al. The multiple sclerosis intimacy and sexuality questionnaire—re-validation and development of a 15-item version with a large US sample. Mult Scler, 2013. 19:1197–203.

Gopal A, Sydow R, Block V et al. Effectiveness of physical therapy in addressing sexual dysfunction in individuals with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Int J MS Care, 2021. 23:213-22.

Literatur E.7 / E.8

Nazari F, Shaygannejad V, Mohammadi Sichani M et al. Sexual dysfunction in women with multiple sclerosis: prevalence and impact on quality of life. BMC Urol, 2020. 20:15.

Padma-Nathan H, Hellstrom W J, Kaiser F E et al. Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil, Medicated Urethral System for Erection (MUSE) Study Group. N Engl J Med, 1997. 336: 1–7.

Pöttgen J, van de Vis W, van Nunen A et al.; Rehabilitation in Multiple Sclerosis (RIMS) Special Interest Group on Psychology and Neuropsychology. Psychobehavioral treatment options for sexual dysfunction in multiple sclerosis: a systematic review. Int J MS Care, 2020. 22(6):276-84.

Ramezani M, Ryan F, Sahraian M A et al. The impact of brain lesions on sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis: a systematic review of magnetic resonance imaging studies. Mult Scler Relat Disord, 2022. 57: 103336.

Sadeghi Bahmani D, Motl R W, Razazian N et al. Aquatic exercising may improve sexual function in females with multiple sclerosis - an exploratory study. Mult Scler Relat Disord, 2020. 43: 102106.

Sapouna V, Thanopoulou S, Papriakas D et al. Pelvic floor muscle training and its benefits for multiple sclerosis patients suffering from urinary incontinence and sexual dysfunction. Cureus, 2023. 15(10):e47086.

Toljan K, Briggs F B S. Male sexual and reproductive health in multiple sclerosis: a scoping review. J Neurol, 2024. 271(5):2169-81.

Tzitzika M, Daoultzis CC, Kordoutis P. Sexual rehabilitation and relational satisfaction in people with multiple sclerosis and their partners. Sex Disabil, 2023. 41(2):289-305.

Yavas I, Emuk Y, Kahraman T. Pelvic floor muscle training on urinary incontinence and sexual function in people with multiple sclerosis: a systematic review. Mult Scler Relat Disord, 2022. 58:103538.

Zachariou A, Zikopoulos A, Sapouna V et al. Supervised pelvic floor muscle training improves sexual function and diminishes sexual distress in women with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled study. J Pers Med, 2024. 14(1):88.

E.8 *Neurogene Dysfunktion des unteren Harntrakts*

Abakay H, Doğan H, Yetkin M F et al. The effects of incontinence on functionality, disability, and quality of life in male and female patients with multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord, 2022. 66:104010.

Akkoc Y. Efficacy and safety of mirabegron for treatment of neurogenic detrusor overactivity in adults with spinal cord injury or multiple sclerosis: a systematic review. Spinal Cord, 2022. 60:854-61.

Beck J, Jaekel A K, Zeller F L et al. Clinical predictors of neurogenic lower urinary tract dysfunction in persons with multiple sclerosis. Diagnostics (Basel), 2022. 12:191.

Literatur E.8

Blok B, Castro-Diaz D, Del Populo G et al. EAU Guidelines on Neuro-Urology. European Association of Urology, 2024. https://uroweb.org/guidelines/neuro-urology [zuletzt aufgerufen im Februar 2026].

Bosma R, Wynia K, Havlikova E et al. Efficacy of desmopressin in patients with multiple sclerosis suffering from bladder dysfunction: a metaanalysis. Acta Neurol Scand, 2005. 112: 1–5.

Böthig R, Geng V, König M et al. Management und Durchführung des Intermittierenden Katheterismus (IK) bei neurogener Dysfunktion des unteren Harntraktes: S2k-Leitlinie Version 3.0, 2026 [AWMF-Register-Nr.: 043-048] https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/043-048 [zuletzt aufgerufen im Februar 2026].

Campetella M, Filomena G B, Marino F et al. Etiology, presentation and management of urinary tract infections in multiple sclerosis patients: A review of the current literature. Urologia, 2024. 91(2): 384-93.

De Palma L, Balsamo R, Cicalese A. Intermittent self-catheterization training and effects on treatment adherence and infection. Eur J Phys Rehab Med, 2023. 59(6):782-8.

Delaval S, Dequirez P L, Hentzen C et al. Intravesical injections of botulinum neurotoxin A to treat overactive bladder and/or detrusor overactivity related to multiple sclerosis: 5-year continuation rate and specific risk factors for discontinuation - a study from the neuro-urology committee of the French Association of Urology. Mult Scler, 2023. 29(8):1024-32.

Di Filippo M, Proietti S, Gaetani L et al. Lower urinary tract symptoms and urodynamic dysfunction in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. Eur J Neurol, 2014. 21: 648-53.

Domurath B, Kurze I, Kirschner-Hermanns R et al.; the MS Consensus Group. Neurourological assessment in people with multiple sclerosis (MS): a new evaluated algorithm. Mult Scler Relat Disord, 2020. 44:102248.

Gupta A, Sivaram A, Krishnan R et al. Urinary symptoms and bladder dysfunction in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders: evaluation with urodynamics and management. J Neurosci Rural Pract, 2020. 11: 245-9.

Haggiag S, Bolla G, Picconi O et al. Discrepancies between urinary symptoms assessment and objective bladder dysfunctions in multiple sclerosis. Mult Scler Demyelin Disord, 2017. 2:11.

Hajebrahimi S, Darvishi A, Hajebrahimi R et al. Efficacy and safety of desmopressin in nocturia and nocturnal polyuria control of neurological patients: a systematic review and meta-analysis. Neurourol Urodyn, 2024. 43(1):167-82.

Jaekel A K, Winterhagen F I, Zeller F L et al. Neurogenic lower urinary tract dysfunction in asymptomatic patients with multiple sclerosis. Biomedicines, 2022- 10:3260.

Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. J Neuroinflamm, 2016. 13:280.

Literatur E.8

Kajbafvala M, Ashnagar Z, Lucio A et al. Pelvic floor muscle training in multiple sclerosis patients with lower urinary tract dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Mult Scler Relat Disord, 2022. 59:103559.

Kapica-Topczewska K, Tarasiuk J, Chorąży M et al. The epidemiology of comorbidities among multiple sclerosis patients in northeastern Poland. Mult Scler Relat Disord, 2020. 41:102051.

Kaufmann A, Hildesheim A et al. Diagnostik und Therapie der neurogenen Dysfunktion des unteren Harntrakts, S1-Leitlinie, 2025: In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. https://www.dgn.org/leitlinien [zuletzt aufgerufen im Februar 2026].

Khan F, Pallant J F, Pallant J I et al. A randomised controlled trial: outcomes of bladder rehabilitation in persons with multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2010. 81:1033-8.

Kurze I, Jaekel A K. Neuro-urologische Diagnostik und Therapie nicht traumatischer/ degenerativ bedingter neurogener Dysfunktion des unteren Harntraktes am Beispiel der Multiplen Sklerose. Akt Urol, 2024. 55: 315–25.

Kutzenberger J, Angermund A, Domurath B et al. Kurzfassung der S2k-Leitlinie medikamentose Therapie der neurogenen Dysfunktion des unteren Harntraktes (NLUTD). Urologie, 2023. 62:41–52.

Marrie R A, Elliott L, Marriott J et al. Dramatically changing rates and reasons for hospitalization in multiple sclerosis. Neurology, 2014. 83:929–37.

Marrie RA, Maxwell C, Mahar A et al. Cancer incidence and mortality rates in multiple sclerosis. a matched cohort study. Neurology 2021;96:e501-12.

Medina-Polo J, Adot J M, Allué M et al. Consensus document on the multidisciplinary management of neurogenic lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis. Neurourol Urodyn, 2020. 39:762-70.

Nazari F, Shaygannejad V, Mohammadi Sichani M et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms based on individual and clinical parameters in patients with multiple sclerosis. BMC Neurol, 2020. 20:24.

Phé V, Schneider M P, Peyronnet B et al. Desmopressin for treating nocturia in patients with multiple sclerosis: a systematic review. Neurol Urodyn, 2019. 38:563-71.

Sacco R, Maino P, Koetsier E et al. Efficacy and safety of the implantable, magnetic resonance imaging-compatible StimRouter neuromodulation system in the treatment of refractory lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis patients. Eur J Neuro,. 2024. 31(2):e16146.

Sapouna V, Zikopoulos A, Thanopoulou S et al. Posterior tibial nerve stimulation for the treatment of detrusor overactivity in multiple sclerosis patients: a narrative review. J Pers Med, 2024. 14(4): 355.

Literatur E.8 / E.9

Schwarztuch Gildor O, Neheman A, Vainrib M. Feasibility of sacral neuromodulation in patients with underlying neurologic lower urinary tract dysfunction and fecal incontinence. Urology, 2024. 188: 54-62.

Seddone S, Marturano M, Bientinesi R et al. Lower urinary tract disorders in multiple sclerosis patients: prevalence, clinical features, and response to treatments. Neurourol Urodyn, 2021. 40(6):1500-8.

Stoffel J T. Chronic urinary retention in multiple sclerosis patients: physiology, systematic review of urodynamic data, and recommendations for care. Urol Clin North Am, 2017. 44: 429-39.

Tahmasbi F, Hosseini S, Hajebrahimi S et al. Efficacy of tibial nerve stimulation in neurogenic lower urinary tract dysfunction among patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Urol Res Pract, 2023. 49(2):100-11.

Yavas I, Emuk Y, Kahraman T. Pelvic floor muscle training on urinary incontinence and sexual function in people with multiple sclerosis: A systematic review. Mult Scler Relat Disord, 2022. 58:103538.

Yavas I, Kahraman T, Sagici O et al. Feasibility of telerehabilitation-based pelvic floor muscle training for urinary incontinence in people with multiple sclerosis. a randomized, controlled assessor-blinded study. J Neurol Phys Ther, 2023. 47(4):217-26.

E.9 *Neurogene Darmfunktionsstörungen*

Aguilar-Zafra S, Del Corral T, Vidal-Quevedo C et al. Pelvic floor dysfunction negatively impacts general functional performance in patients with multiple sclerosis. Neurourol Urodyn, 2020. 39(3):978-86.

Almeida M N, Silvernale C, Kuo B et al. Bowel symptoms predate the diagnosis among many patients with multiple sclerosis: A 14-year cohort study. Neurogastroenterol Motil, 2019. 31(6):e13592.

Andresen V, Enck P, Frieling T et al. S2k-Leitlinie Chronische Obstipation: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM) und der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – AWMF-Registriernummer: 021/019. Z Gastroenterol, 2013. 51: 651–72.

Ascanelli S, Bombardini C, Chimisso L et al. Trans-anal irrigation in patients with multiple sclerosis: efficacy in treating disease-related bowel dysfunctions and impact on the gut microbiota. Mult Scler J Exp Transl Clin, 2022. 8(3): 20552173221109771.

Blake M R, Raker J M, Whelan K. Validity and reliability of the Bristol Stool Form Scale in healthy adults and patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther, 2016. 44: 693–703.

Literatur E.9 / E.10

Bourre B, Desprez C, Gourcerol G et al. Multiple sclerosis and bowel symptoms: frequency and barriers to their management. Mult Scler Relat Disord, 2023. 78:104919.

Coggrave M, Norton C, Cody J D. Management of faecal incontinence and constipation in adults with central neurological diseases. Cochrane Database Syst Rev, 2014. (1):CD002115.

Dibley L, Coggrave M, McClurg D et al. It's just horrible: a qualitative study of patients' and carers' experiences of bowel dysfunction in multiple sclerosis. J Neurol, 2017. 264(7):1354-61.

Feneberg W. Darmentleerungsstörungen. In: Henze T (Hrsg.): Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose. Thieme, Stuttgart 2005, 72-78.

Johanson J F, Kralstein J. Chronic constipation: a survey of the patient perspective. Aliment Pharmacol Ther, 2007. 25(5):599-608.

Luthra P, Camilleri M, Burr N E et al. Efficacy of drugs in chronic idiopathic constipation: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2019. 4(11):831-44.

McClurg D, Harris F, Goodman K et al. Abdominal massage plus advice, compared with advice only, for neurogenic bowel dysfunction in MS: a RCT. Health Technol Assess, 2018. 22(58).

Multiple Sklerose Register der DMSG, Bundesverband e.V., Berichtsband 2023. https://www.msregister.de/ms-register/veroeffentlichungen/berichte/ [zuletzt aufgerufen im Februar 2026].

Nusrat S, Gulick E, Levinthal D et al. Anorectal dysfunction in multiple sclerosis: a systematic review. ISRN Neurol, 2012. 2012:376023.

Passananti V, Wilton A, Preziosi G et al. Long-term efficacy and safety of transanal irrigation in multiple sclerosis. Neurogastroenterol Motil, 2016. 28(9):1349-55.

Preziosi G, Gordon-Dixon A, Emmanuel A. Neurogenic bowel dysfunction in patients with multiple sclerosis: prevalence, impact, and management strategies. Degener Neurol Neuromuscul Dis, 2018. 8:79-90.

Preziosi G, Gosling J, Raeburn A et al. Transanal irrigation for bowel symptoms in patients with multiple sclerosis. Dis Colon Rectum, 2012. 55:1066-73.

Tavazzi E, Zito A, Montomoli C et al. A multiscale assessment of bowel impairment in an Italian multiple sclerosis cohort. Sci Rep, 2023. 13:21960.

Teng M, Miget G, Moutounaïck M et al. Transanal irrigation for neurogenic bowel dysfunction in multiple sclerosis: a retrospective study. J Neurogastroenterol Motil, 2022. 28(2):320-26.

E.10 *Augenbewegungsstörungen*

Averbuch-Heller L, Tusa R J, Fuhry L et al. A double-blind controlled study of gabapentin and baclofen as treatment for acquired nystagmus. Ann Neurol, 1997. 41(6):818-25.

Literatur E.10

Bandini F, Castello, E, Mazzella, L et al. Gabapentin but not vigabatrin is effective in the treatment of acquired nystagmus in multiple sclerosis: how valid is the GABAergic hypothesis? J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001. 71(1):107-10.

Davis S L, Frohman T C, Crandall C G et al. Modeling Uhthoff's phenomenon in MS patients with internuclear ophthalmoparesis. Neurology, 2008. 70(13 Pt 2):1098-106.

Dieterich M, Straube, A, Brandt D et al. The effects of baclofen and cholinergic drugs on upbeat and downbeat nystagmus. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1991. 54(7):627-32.

Helveston E M, Pogrebniak A E. Treatment of acquired nystagmus with botulinum A toxin. Am J Ophthalmol, 1988. 106(5):584-86.

Kalla R, Spiegel R, Claassen J et al. Comparison of 10 mg doses of 4-aminopyridine and 3,4-diaminopyridine for the treatment of downbeat nystagmus. J Neuro-Ophthalmol, 2011. 31(4):320-25.

Kraker J A, Xu S C, Flanagan E P et al. Ocular manifestations of multiple sclerosis: a population-based study. J Neuroophthalmol, 2024. 44(2):157-61

Leigh R J, Tomsak R L, Grant M P et al. Effectiveness of botulinum toxin administered to abolish acquired nystagmus. Ann Neurol, 1992. 32(5):633-42.

Menon G J, Thaller V T. Therapeutic external ophthalmoplegia with bilateral retrobulbar botulinum toxin – an effective treatment for acquired nystagmus with oscillopsia. Eye, 2002. 16(6):804-6.

Nerrant E, Abouaf L, Pollet-Villard F et al. Gabapentin and memantine for treatment of acquired pendular nystagmus: effects on visual outcomes. J Neuroophthalmol, 2020. 40(2):198-206.

Simmons J, Rhodes M. Conservative and surgical management of unilateral and bilateral internuclear ophthalmoplegia (INO)-a retrospective analysis. Br Ir Orthopt J, 2022. 18(1):152-8.

Starck M, Albrecht H, Pöllmann W et al. Drug therapy for acquired pendular nystagmus in multiple sclerosis. J Neurol, 1997. 244(1):9-16.

Starck M, Albrecht H, Pöllmann W et al. Acquired pendular nystagmus in multiple sclerosis: an examiner-blind cross-over treatment study of memantine and gabapentin. J Neurol, 2010. 257(3):322-7.

Strupp M, Teufel J, Zwergal A et al. Aminopyridines for the treatment of neurologic disorders. Neurol Clin Pract, 2017. 7(1):65-76.

Thurtell M, Joshi A C, Leone A C et al. Crossover trial of gabapentin and memantine as treatment for acquired nystagmus. Ann Neurol, 2010. 67(5):676-80.

Thurtell M J, Leigh R J. Treatment of nystagmus. Curr Treat Options Neurol, 2012. 14(1):60-72.

Thurtell M J, Leigh R J. Therapy for nystagmus. J Neuroophthalmol, 2010. 30(4):361-71.

E.11 *Sehstörungen*

Farr J, McGarva E , Nij Bijvank J et al. The Pulfrich Phenomenon: practical implications of the assessment of cases and effectiveness of treatment. Neuroophthalmology, 2018. 42(6):349-55.

Heesen C, Haase R, Melzig S et al. Perceptions on the value of bodily functions in multiple sclerosis. Acta Neurol Scand, 2018. 137(3):356-62.

Kraker J A, Chen J J. An update on optic neuritis. J Neurol, 2023. 270:5113-26.

Kraker J A, Xu S C, Flanagan E P et al. Ocular manifestations of multiple sclerosis: a population-based study. J Neuroophthalmology, 2024. 44(2):157-61.

E.12 *Schmerzen*

Ayzenberg I, Richter D, Henke E et al. Pain, Depression, and quality of life in neuromyelitis optica spectrum disorder: a cross-sectional study of 166 AQP4 antibody-seropositive patients. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2021. 8(3):e985.

Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie Nicht-spezifischer Kreuzschmerz – Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2017. https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-007 [zuletzt aufgerufen im Februar 2026].

Diener H-C, Förderreuther S, Kropp P et al. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie, 2025, DGN und DMKG, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. https://www.dgn.org/leitlinien [zuletzt aufgerufen im Februar 2026].

Filippini G, Minozzi S, Borrelli F et al. Cannabis and cannabinoids for symptomatic treatment for people with multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev, 2022. 5(5):CD013444.

Flachenecker P, Stuke K, Elias W et al. Multiple-Sklerose-Register in Deutschland. Deutsches Ärzteblatt, 2008. 105(7):113-19.

Foley P L, Vesterinen H M, Laird B J et al. Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: Systematic review and meta-analysis. Pain, 2013. 154(4):632-42.

Fujihara K, Hattori S, Kleiter I et al. Patient-reported burden of symptoms in neuromyelitis optica: a secondary analysis on pain and quality of life. J Neurol Sci, 2021. 428:117546.

Gebhardt M, Kropp P, Hoffmann F et al. Headache in multiple sclerosis - pharmacological aspects. Curr Pharm Des, 2022. 28(6):445-53.

Gürkan M A, Gürkan F T. Measurement of pain in multiple sclerosis. Arch Neuropsychiatry 55, 2018. 55 (Supplement 1):S58-S62.

Hadoush H, Alawneh A, Kassab M et al. Effectiveness of non-pharmacological rehabilitation interventions in pain management in patients with multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. NeuroRehabilitation, 2022. 50(4):347-65.

Literatur E.12

Hansen JS, Gustavsen S, Roshanisefat H et al. Cannabis-based medicine for neuropathic pain and spasticity - a multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. Pharmaceuticals (Basel). 2023 Jul 28;16(8):1079.

Heitmann H, Biberacher V, Tiemann L et al. Prevalence of neuropathic pain in early multiple sclerosis. Mult Scler, 2016. 22:1224-30.

Heitmann H, Haller B, Tiemann L et al. Longitudinal prevalence and determinants of pain in multiple sclerosis: results from the German National Multiple Sclerosis Cohort study. Pain, 2020;161(4):787-96.

Houshi S, Tavallaei M J, Barzegar M et al. Prevalence of trigeminal neuralgia in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Mult Scler Relat Disord, 2022. 57:103472.

Husain F, Pardo G, Rabadi M. Headache and its management in patients with multiple sclerosis. Curr Treat Options Neurol, 2018. 20(4):10.

Jones C A, Pohar S L, Warren S et al. The burden of multiple sclerosis: a community health survey. Health Qual Life Outcomes, 2008. 6:1.

Neeb L et al. Diagnostik und Therapie des Kopfschmerzes vom Spannungstyp, S1-Leitlinie, 2023, In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. https://www.dgn.org/leitlinien [zuletzt aufgerufen im Februar 2026].

O'Connor A B, Schwid S R, Herrmann D N et al. Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. Pain, 2008. 137(1):96-111.

Pereira L G, Rodrigues P, Viero F T et al. interferon-beta injection in multiple sclerosis patients related to the induction of headache and flu-like pain symptoms: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Curr Neuropharmacol, 2022. 20(8):1600-12.

Pöllmann W, Feneberg W. Current management of pain associated with multiple sclerosis. CNS Drugs, 2018. 22(4):291-324.

Ramsaransing G, Zwanikken C, De Keyser J. Worsening of symptoms of multiple sclerosis associated with carbamazepine. BMJ, 2000. 320(7242):1113.

Rodrigues P, da Silva B, Trevisan G. A systematic review and meta-analysis of neuropathic pain in multiple sclerosis: prevalence, clinical types, sex dimorphism, and increased depression and anxiety symptoms. Neurosci Biobehav Rev, 2023. 154:105401.

Schlereth T et al. Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen. S2k-Leitlinie, 2019. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. https://www.dgn.org/leitlinien [zuletzt aufgerufen im Februar 2026].

Shkodina A D, Bardhan M, Chopra H et al. Pharmacological and non-pharmacological approaches for the management of neuropathic pain in multiple sclerosis. CNS Drugs, 2024. 38(3):205-24.

Literatur E.12 / E.13 / E.14

Solaro C, Brichetto G, Amato M P et al. The prevalence of pain in multiple sclerosis – a multicenter cross-sectional study. Neurology, 2004. 63(5):919-21.

Solaro C, Brichetto G, Battaglia M A et al. Antiepileptic medications in multiple sclerosis: adverse effects in a three-year follow-up study. Neurol Sci, 2005. 25(6):307-10.

Solaro C, Messmer Uccelli M. Pharmacological management of pain in patients with multiple sclerosis. Drugs 70, 2010. 70(10):1245-54.

Svendsen K B, Jensen T S, Hansen H J et al. Sensory function and quality of life in patients with multiple sclerosis and pain. Pain, 2005. 114(3):473-81.

Svendsen K B, Jensen T S, Overvad K et al. Pain in patients with multiple sclerosis. Arch Neurol, 2003. 60(8):1089-94.

Truini A, Barbanti P, Pozzilli C et al. A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. J Neurol, 2013. 260(2):351-67.

E.13 *Dysarthrie / Dysarthrophonie*

Ackermann H et al. Neurogene Sprechstörungen (Dysarthrien), S1-Leitlinie, 2018. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. https://www.dgn.org/leitlinien [zuletzt aufgerufen im Februar 2026].

Crispiatico V, Baldanzi C, Napoletano A et al. Effects of voice rehabilitation in people with MS: a double-blinded long-term randomized controlled trial. Mult Scler, 2022. 28(7):1081-90.

Höglinger G, Trenkwalder C et al. Parkinson-Krankheit, S2k-Leitlinie, 2023. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. https://www.dgn.org/leitlinien [zuletzt aufgerufen im Februar 2026].

Magnin E, Sagawa Y Jr, Chamard L et al. Verbal fluencies and fampridine treatment in multiple sclerosis. Eur Neurol, 2015. 74(5-6):243-50.

Plotas P, Nanousi V Kantanis A et al. Speech deficits in multiple sclerosis: a narrative review of the existing literature. Eur J Med Res, 2023. 28:252.

Schmidt S. Fampridine improves severe dysarthria in secondary-progressive multiple sclerosis. Mult Scler, 2013. 19:511.

E.14 *Dysphagie*

Bogaardt H, van Dam D, Wever N M. Use of neuromuscular electrostimulation in the treatment of dysphagia in patients with multiple sclerosis. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2009. 118(4):241-46.

Dziewas R, Pflug C et al. Neurogene Dysphagie, S1-Leitlinie, 2020. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. https://www.dgn.org/leitlinien [zuletzt aufgerufen im Februar 2026].

Literatur E.14 / E.15

Mirmosayyeb O, Ebrahimi N, Shekarian A et al. Prevalence of dysphagia in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. J Clin Neurosci, 2023. 108:84-94.

Printza A, Triaridis S, Kalaitzi M et al. Dysphagia prevalence, attitudes, and related quality of life in patients with multiple sclerosis. Dysphagia, 2020. 35(4):677-84.

Restivo D A, Casabona A, Centonze D et al. Pharyngeal electrical stimulation or dysphagia associated with multiple sclerosis: a pilot study. Brain Stimul, 2013. 6(3):418-23.

Restivo D A, Marchese-Ragona R, Patti F et al. Botulinum toxin improves dysphagia associated with multiple sclerosis. Eur J Neurol, 2011. 18(3):486-90.

Solaro C, Rezzani C, Trabucco E et al. Prevalence of patient-reported dysphagia in multiple sclerosis patients: an Italian multicenter study (using the DYMUS questionnaire). J Neurol Sci, 2013. 331(1-2):94-97.

E.15 *Depression*

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, Version 3.2, 2022. https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-005 [zuletzt aufgerufen im Februar 2026].

Dalgas U, Stenager E, Sloth M et al. The effect of exercise on depressive symptoms in multiple sclerosis based on a meta-analysis and critical review of the literature. Eur J Neurol, 2015. 22(3):443-e34.

Dauwan M, Begemann M J H, Slot M I E et al. Physical exercise improves quality of life, depressive symptoms, and cognition across chronic brain disorders: a transdiagnostic systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Neurol, 2021. 268(4):1222-46.

Erlangsen A, Stenager E, Conwell Y, et al. Association between neurological disorders and death by suicide in Denmark. JAMA, 2020. 323(5):444-54.

Fiest K M, Walker J R, Bernstein C N et al. Defining the burden and managing the effects of psychiatric comorbidity in chronic immunoinflammatory disease. Systematic review and meta-analysis of interventions for depression and anxiety in persons with multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord, 2016. 5:12-26.

Fischer A, Schröder J, Vettorazzo E et al. An online programme to reduce depression in patients with multiple sclerosis: a randomised controlled trial. Lancet Psychiatry, 2015. 2(3):217-23.

Gold S M, Friede T, Meyer B et al. Internet-delivered cognitive behavioural therapy programme to reduce depressive symptoms in patients with multiple sclerosis: a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Digit Health, 2023. 5(10):e668-e78.

Hind D, Kaklamanou D, Beever D et al. The assessment of depression in people with multiple sclerosis: a systematic review of psychometric validation studies. BMC Psychiatry, 2016. 16:278.

Literatur E.15 / E.16

Joseph B, Nandakumar A L, Ahmed A T et al. Prevalence of bipolar disorder in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Evid Based Ment Health, 2021. 24:88–94.

Kalson-Ray S, Edan G, Leray E et al. An excessive risk of suicide may no longer be a reality for multiple sclerosis patients. Mult Scler, 2017. 23(6):864-71.

Koch M W, Glazenborg A, Uyttenboogaart M et al. Efficacy and safety of antidepressants in patients with comorbid depression and medical diseases: an umbrella systematic review and meta-analysis. JAMA Psychiatry, 2023. 80(12):1196-207.

Longinetti E, Frisell T, Englund S. Risk of depression in multiple sclerosis across disease-modifying therapies. Mult Scler J, 2022. 28(4): 632–41.

Marrie R A, Walld R, Bolton J M et al. Psychiatric comorbidity increases mortality in immune-mediated inflammatory diseases. Gen Hosp Psychiatry, 2018. 53:65-72.

Moran P J, Mohr D C. The validity of Beck Depression Inventory and Hamilton Rating Scale for Depression items in the assessment of depression among patients with multiple sclerosis. J Behav Med, 2005. 28(1):35-41.

Nathoo N, Mackie A. Treating depression in multiple sclerosis with antidepressants: a brief review of clinical trials and exploration of clinical symptoms to guide treatment decisions. Mult Scler Relat Disord, 2017. 18:177-80.

Palladino R, Chataway J, Majeed A, Marrie R A. Interface of multiple sclerosis, depression, vascular disease, and mortality: a population-based matched cohort study. Neurology, 2021. 97(13):e1322-33.

Rodgers S, Calabrese P, Ajdacic-Gross V, et al. Major depressive disorder subtypes and depression symptoms in multiple sclerosis: what is different compared to the general population? J Psychosom Res, 2021. 144:110402.

Salter A, Lancia S, Kowalec K et al. Comorbidity and disease activity in multiple sclerosis. JAMA Neurol, 2024. 81(11):1170-77.

Shen Q, Lu H, Wang H et al. Association between suicide and multiple sclerosis: an updated meta-analysis. Mult Scler Relat Disord, 2019. 34:83-90.

Solaro C, Gamberini G, Masuccio F G. Depression in multiple sclerosis: epidemiology, aetiology, diagnosis and treatment. CNS Drugs, 2018. 32(2):117-33.

E.16 *Schlafstörungen und Restless-Legs-Syndrom*

Baron K G, Corden M, Jin L et al. Impact of psychotherapy on insomnia symptoms in patients with depression and multiple sclerosis. J Behav Med, 2011. 34(2):92-101.

Becker P M, Sharon D. Mood disorders in restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease). J Clin Psychiatry, 2014. 75(7): e679–94.

Literatur E.16

Braley T J, Chervin R D. A practical approach to the diagnosis and management of sleep disorders in patients with multiple sclerosis. Ther Adv Neurol Disord, 2015. 8(6):294–310.

Cederberg K L J, Mathison B G, Scheutz M L et al. Discrepancies between self-reported and device-measured sleep parameters in adults with multiple sclerosis. J Clin Sleep Med, 2022. 18(2):415–21.

Cederberg K L J, Motl R W. Feasibility and efficacy of a physical activity intervention for managing restless legs syndrome in multiple sclerosis: results of a pilot randomized controlled trial. Mult Scler Relat Disord, 2021. 50:102836.

Grubić Kezele T, Trope Z, Ahel V et al. Upper-lower limb and breathing exercise program for improving sleep quality and psychological status in multiple sclerosis: a pilot randomized controlled trial. Brain Impair, 2023. 24(1):86-102.

Guarnaccia J B, Njike V Y, Dutton A et al. A pilot, randomized, placebo-controlled study of mindfulness meditation in treating insomnia in multiple sclerosis. BMC Neurol, 2023. 23(1):263.

Heidbreder A, Trenkwalder C et al. Restless Legs Syndrom, S2k Leitlinie, 2022; Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) und Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. https: www.dgn.org/leitlinien [zuletzt aufgerufen im Februar 2026].

Hsu W Y, Anderson A, Rowles W et al. Effects of melatonin on sleep disturbances in multiple sclerosis: a randomized, controlled pilot study. Mult Scler J Exp Transl Clin, 2021. 7(4):20552173211048756.

Khadadah S, Kimoff R J, Duquette P et al. Effect of continuous positive airway pressure treatment of obstructive sleep apnea-hypopnea in multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (SAMS-PAP study). Mult Scler, 2022. 28(1):82-92.

Mayer G et al. Insomnie bei neurologischen Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2020, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. https://www.dgn.org/leitlinien [zuletzt aufgerufen im Februar 2026].

Mazerolle M, Kimoff R J, Khadadah S et al. Long term effects of continuous positive airway pressure treatment of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in multiple sclerosis patients. Mult Scler Relat Disord, 2024. 81:105144.

Ozdogar A T, Ertekin O, Kahraman T et al. Effect of exergaming in people with restless legs syndrome with multiple sclerosis: a single-blind randomized controlled trial. Mult Scler Relat Disord, 2023. 70:104480.

Sakkas G K, Giannaki C D, Karatzaferi C et al. Sleep abnormalities in multiple sclerosis. Curr Treat Options Neurol, 2019. 21:4.

Siengsukon C F, Alshehri M, Williams C et al. Feasibility and treatment effect of cognitive behavioral therapy for insomnia in individuals with multiple sclerosis: a pilot randomized controlled trial. Mult Scler Relat Disord, 2020. 40:101958.

Literatur E.16 / E.17

Zhang Y, Ren R, Yang L et al. Sleep in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of polysomnographic findings. J Clin Sleep Med, 2023. 19(2):253–65.

E.17 *Paroxysmale Symptome*

Asan F, Gündüz A, Tütüncü M et al. Treatment of multiple sclerosis-related trigeminal neuralgia with onabotulinumtoxin A. Headache,. 2022. 62(10):1322-8.

Birnbaum G, Iverson J. Dalfampridine may activate latent trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. Neurology, 2014. 83(18):1610-2.

Bsteh G, Ehling R, Walchhofer L M et al. Paroxysmal and unusual symptoms as first clinical manifestation of multiple sclerosis do not indicate benign prognosis – The PaSiMS II study. PLos One, 2017. 12(7):e0181458.

Ciampi E, Uribe-San-Martín R, Godoy-Santín J et al. Secondary paroxysmal dyskinesia in multiple sclerosis: Clinical-radiological features and treatment. Case report of seven patients. Mult Scler, 2017. 23(13):1791-5.

Espir M L, Millac P. Treatment of paroxysmal disorders in multiple sclerosis with carbamazepine (Tegretol). J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1970. 33(4):528-31.

Freiha J, Riachi N, Chalah M A et al. paroxysmal symptoms in multiple sclerosis-a review of the literature. .J Clin Med, 2020. 9(10):3100.

Goodwin S J, Carpenter A F. Successful treatment of paroxysmal ataxia and dysarthria in multiple sclerosis with levetiracetam. Mult Scler Relat Disord, 2016.10:79-81.

Goßrau G., Gierthmühlen J. et al. Diagnose und Therapie der Trigeminusneuralgie, S1-Leitlinie, 2023, In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie i n der Neurologie. https://www.dgn.org/leitlininen [zuletzt aufgerufen im Februar 2026].

Houshi S, Tavallaei M J, Barzegar M et al. Prevalence of trigeminal neuralgia in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Mult Scler Relat Disord, 2022. 57:103472.

Hsieh P C, Chen S M, Guo Y H et al. Effect of acetazolamide for long-lasting paroxysmal dystonia in a patient with multiple sclerosis: a case report and review of literature. Neuropsychiatr Dis Treat, 2013. 9:445-8.

Montano N, Rapisarda A, Iioannoni E et al. Microvascular decompression in patients with trigeminal neuralgia and multiple sclerosis: results and analysis of possible prognostic factors. Acta Neurol Belg, 2020. 120(2):329-34.

Paulo D L, Lopez A M, Jermakowicz W J et al. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis: predictors of treatment success. World Neurosurg, 2020. 136:e165-70.

Ramsaransing G, Zwanikken C, De Keyser J. Worsening of symptoms of multiple sclerosis associated with carbamazepine. BMJ, 2000. 320(7242):1113.

Literatur E.17 / E.18

Sakurai M, Kanazawa I. Positive symptoms in multiple sclerosis: their treatment with sodium channel blockers, lidocaine and mexiletine. J Neurol Sci, 1999. 162(2):162-8.

Sindrup S H, Jensen T S. Pharmacotherapy of trigeminal neuralgia. Clin J Pain, 2002. 18:22-7.

Solaro C, Boehmker M, Tanganelli P. Pregabalin for treating paroxysmal painful symptoms in multiple sclerosis. J Neurol, 2009. 256(10):1773-74.

Solaro C, Restivo D, Mancardi G L et al. Oxcarbazepine for treating paroxysmal painful symptoms in multiple sclerosis: a pilot study. Neurol Sci, 2007. 28(3):156-58.

Stella A B, Pasquin F, Morrison S et al. Effects of a cooling vest with sham condition on walking capacity in heat-sensitive people with multiple sclerosis. Eur J Appl Physiol, 2020. 120: 2467–76.

Thaera G M, Wingerchuk D M, Carter J L. Positive neurologic phenomena with initiation of dalfampridine for multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord, 2014. 3(1):107-9.

Yetimalar Y, Gürgör N, Başoğlu M. Clinical efficacy of gabapentin for paroxysmal symptoms in multiple sclerosis. Acta Neurol Scand, 2004. 109(6):430-31.

Zakrzewska J M, Wu J, Brathwaite T S. A systematic review of the management of trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. World Neurosurg, 2018. 111:291-306.

E.18 *Epileptische Anfälle*

Dang Y L, Yong V T Y, Sharmin S et al. Seizure risk in multiple sclerosis patients treated with disease-modifying therapy: a systematic review and network meta-analysis. Mult Scler, 2023. 29(6): 657–67.

Holtkamp M, May T W, Berkenfeld R et al. Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter, S2k-Leitlinie, 2023; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. https://www.dgn.org/leitlinien [zuletzt aufgerufen im Februar 2026].

Jain J, Son M, Budhram A et al. Epilepsia partialis continua in relapsing-remitting multiple sclerosis: a possible distinct relapse phenotype. Clin Neurol Neurosurg, 2022. 213:107099.

Pozzilli V, Haggiag S, Di Filippo M et al. Incidence and determinants of seizures in multiple sclerosis: a meta-analysis of randomised clinical trials. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2024. 95(7):612-19.

Ramsaransing G, Zwanikken C, De Keyser J. Worsening of symptoms of multiple sclerosis associated with carbamazepine. BMJ, 2000. 320(7242):1113.

Rosenow F, Weber J et al. Status epilepticus im Erwachsenenalter. S2k-Leitlinie, 2020. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. https://www.dgn.org/leitlinien [zuletzt aufgerufen im Februar 2026].

Solaro C, Brichetto G, Battaglia M A et al. Antiepileptic medications in multiple sclerosis: adverse effects in a three-year follow-up study. Neurol Sci, 2005. 25(6):307-10.

E.19 *Einschränkungen der Atemfunktion*

Buyse B, Demedts M, Meekers J et al. Respiratory dysfunction in multiple sclerosis: a prospective analysis of 60 patients. Eur Respir J, 1997. 10: 139–45.

Criée C-P, Smith H J, Preisser A M et al. Aktuelle Empfehlungen zur Lungenfunktionsdiagnostik. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Deutsche Atemwegsliga (DAL), Deutsche Lungenstiftung (DLS) sowie Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM). Pneumologie, 2024. 78: 1003-13

Demirtas G, Akman T C, Demirtas A et al. Investigation of pulmonary function, physical activity and functional capacity in people with early-stage relapsing-remitting multiple sclerosis. A controlled study. Mult Scler Relat Disord, 2025. 100:106537.

Eitel A, Gusowski K, Flachenecker P. Atemfunktionsstörungen bei Multipler Sklerose - Häufigkeit, Einflussfaktoren und Behandlungseffekte. Neurol Rehab, 2014.20:253-9.

Eren F, Demir A, Ozkan B. Is there a relationship between anxiety and depression with respiratory functions in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis? Mult Scler Relat Disord, 2021. 52:103023.

Ghannadi S, Noormohammadpour P, Mazaheri R et al. Effect of eight weeks respiratory muscle training on respiratory capacity, functional capacity and quality of life on subjects with mild to moderate relapsing-remitting multiple sclerosis: A single-blinded randomized controlled trial. Mult Scler Relat Diord, 2022. 68:104208.

Hess D R. The growing role of noninvasive ventilation in patients requiring prolonged mechanical ventilation. Respir Care, 2012. 57:900-18.

Kuutti K, Laakso S M, Viitala M et al. Mortality and causes of death for people with multiple sclerosis: a Finnish nationwide register study. J Neurol, 2025. 272:370.

Marrie R A, Patten S, Tremlett H et al. Chronic lung disease and multiple sclerosis: Incidence, prevalence, and temporal trends. Mult Scler Relat Disord, 2016. 8:86-92.

Martin-Sanchez C, Calvo-Arenillas J I, Barbero-Iglesias F J et al. Effects of 12-week inspiratory muscle training with low resistance in patients with multiple sclerosis: A non-randomised, double-blind, controlled trial. Mult Scler Relat Disord, 2020. 46:102574.

Ray A D, Mahoney M C, Fisher N M. Measures of respiratory function correlate wth fatigue in ambulatory persons with multiple sclerosis. Disabil Rehabil, 2015. 37(26):2407-12.

Rietberg M B, Veerbeek J M, Gosselink R et al. Respiratory muscle training for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev, 2017. 12(12):CD009424.

Ständige Impfkommission: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) beim Robert Koch-Institut 2025. Epid Bull, 2025. 4: 1-75.

Stanzel S B, Spiesshoefer J, Trudzinski F et al. S3 Leitlinie Nichtinvasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP), Version V1.3; 17.07.2024. https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-008 [zuletzt aufgerufen im Februar 2026].

Literatur E.19 / E.20

Tzelepis G E, McCool FD. Respiratory dysfunction in multiple sclerosis. Respiratory Med, 2015. 109, 671-9.

E.20 *Multimodale Rehabilitation*

Amatya B, Khan F, Galea M. Rehabilitation for people with multiple sclerosis: an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database Syst Rev, 2019. 1(1):CD012732.

Boesen F, Nørgaard M, Trénel P et al. Longer term effectiveness of inpatient multidisciplinary rehabilitation on health-related quality of life in MS patients: a pragmatic randomized controlled trial – The Danish MS Hospitals Rehabilitation Study. Mult Scler, 2018. 24(3):340- 9.

Coenen M, Cieza A, Freeman J and Members of the Consensus Conference. The development of ICF Core Sets for multiple sclerosis: results of the International Consensus Conference. J Neurol, 2011. 258(8):1477-88.

Ecker D, Mauch E, Sabolek M. Multimodale Komplexbehandlung bei Multipler Sklerose. Nervenarzt, 2013. 84:197-201.

Haselkorn J K, Hughes C, Rae-Grant A et al. Summary of comprehensive systematic review: rehabilitation in multiple sclerosis: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 2015. 85(21):1896-903.

Haupts M, Haug C, Seidel D et al. Multimodale Komplexbehandlung bei fortgeschrittener Multipler Sklerose. Nervenarzt, 2013. 84:723.

Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 6 – Kognitive Störungen und Rehabilitation. Nervenarzt, 2018. 89(4):453-9.

Hvid L G, Gaemelke T, Dalgas U et al. Personalised inpatient multidisciplinary rehabilitation elicits clinically relevant improvements in physical function in patients with multiple sclerosis – the Danish MS Hospitals Rehabilitation Study. Mult Scler J Exp Transl Clin, 2021. 7(1): 2055217321989384.

Khan F, Amatya B. Rehabilitation in multiple sclerosis: a systematic review of systematic reviews. Arch Phys Med Rehabil, 2017. 98(2):353-67.

Khan F, Turner-Stokes L, Ng L et al. Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev, 2011. (2):CD006036.

Littooij E, Doodeman S, Holla J et al. Setting meaningful goals in rehabilitation: a qualitative study on the experiences of clients and clinicians in working with a practical tool. Clin Rehabil, 2022. 36:415-28.

Momsen A H, Ørtenblad L, Maribo T. Effective rehabilitation interventions and participation among people with multiple sclerosis: An overview of reviews. Ann Phys Rehabil Med, 2022. 65:101529.

E.21 *Palliativmedizinische Versorgung*

Buecken R, Galushko M, Golla H et al. Patients feeling severely affected by multiple sclerosis: how do patients want to communicate about end-of-life issues? Patient Educ Couns, 2012. 88(2):318-24.

Cimino V, Chisari C G, Toscano S, Patti F. Palliative care in multiple sclerosis. Neuropalliative Care, Part II (J.M. Miyasaki and B.M. Kluger, Editors). Handbook of Clinical Neurology, 2023. 191:129-38.

Dillen K, Ebke M, Koch A et al. Validation of a palliative care outcome measurement tool supplemented by neurological symptoms (HOPE+): identification of palliative concerns of neurological patients. Palliat Med, 2019. 33(9):1221-31.

Dillen K, Goereci Y, Dunkl V et al. Cultural adaptation of the Integrated Palliative Care Outcome Scale for neurological symptoms. Palliat Support Care, 2023. 11:1-10. [Erratum 2023 May 22:1].

Ebke M, Koch A, Dillen K et al. The "Surprise Question" in neurorehabilitation - prognosis estimation by neurologist and palliative care physician; a longitudinal, prospective, observational study. Front Neurol, 2018. 9:792.

Gao W, Crosby V, Wilcock A et al. OPTCARE neuro trial. Psychometric properties of a generic, patient-centred palliative care outcome measure of symptom burden for people with progressive long term neurological conditions. PLoS One, 2016. 11:e0165379.

Golla H, Dillen K, Hellmich M et al. Communication, coordination, and security for people with multiple sclerosis (COCOS-MS): a randomised phase II clinical trial protocol. BMJ Open. 2022 Jan 25;12(1):e049300. doi: 10.1136/bmjopen-2021-049300.

Kluger B M, Hudson P, Hanson L C et al. Palliative care to support the needs of adults with neurological disease. Lancet Neurol, 2023. 22(7):619-31.

Mercadante S. Palliative care aspects in multiple sclerosis. J Pain Symptom Manage, 2024. 67(5):e425-37.

Ploner C J, Rolke R et al. Palliativmedizinische Versorgung neurologischer Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2023. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. https://www.dgn.org/leitlinien [zuletzt aufgerufen im Februar 2026].

Ramanathan U, Besbris J M,Kramer N M et al. Top ten tips palliative care clinicians should know about multiple sclerosis. J Palliat Med, 2023. 26(11):1555-61.

S3 Leitlinie Palliativmedizin. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Langversion 2.2, 2020, AWMF-Registernummer: 128/001OL. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/ [zuletzt abgerufen im Februar 2026].

Solari A, Giordano A, Sastre-Garriga J et al. Guideline task force. EAN guideline on palliative care of people with severe, progressive multiple sclerosis. Eur J Neurol, 2020. 27(8):1510-29.

Literatur E.21 / F.1

Strupp J, Groebe B, Knies A et al. Evaluation of a palliative and hospice care telephone hotline for patients severely affected by multiple sclerosis and their caregivers. Eur J Neurol, 2017. 24(12):1518-24.

Strupp J, Romotzky V, Galushko M et al. Palliative care for severely affected patients with multiple sclerosis: when and why? Results of a Delphi survey of health care professionals. J Palliat Med, 2014. 17(10):1128-36.

F. *Neuromyelitis-Optica-Spektrumerkrankung (NMOSD)*

F.1 *Diagnose, Differenzialdiagnose, Prognose*

Akaishi T, Nakashima I, Takahashi T et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with unevenly clustered attack occurrence. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2019. 7:e640.

Camera V, Holm-Mercer L, Ali A A H et al. Frequency of new silent MRI lesions in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease and aquaporin-4 antibody neuromyelitis optica spectrum disorderJAMA Netw Open, 2021. ;4:e2137833.

Chen B, Francis A, Cooper S A et al. Quantitative contribution of clinical attacks to residual disability in patients with AQP4-antibody neuromyelitis optica spectrum disorder. Neurology, 2025. 104(1):e210137.

Clarke L, Arnett S, Bukhari W et al. MRI patterns distinguish AQP4 antibody positive neuromyelitis optica spectrum disorder from multiple sclerosis. Front Neurol, 2021. 12:722237.

Cortese R, Magnollay L, Tur C et al. Value of the central vein sign at 3T to differentiate MS from seropositive NMOSD. Neurology, 2018. 90:e1183-e1190.

Dinoto A, Cacciaguerra L, Krecke K N et al. Cerebellar involvement in attacks of Aquaporin-4-IgG positive neuromyelitis optica spectrum disorder. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2025. 12(1):e200344.

Duchow A, Bellmann-Strobl J, Friede T et al.; Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Time to disability milestones and annualized relapse rates in NMOSD and MOGAD. Ann Neurol, 2024. 95(4):720-32.

Francis A, Gibbons E, Yu J et al. Characterizing mortality in patients with AQP4-Ab+ neuromyelitis optica spectrum disorder. Ann Clin Transl Neurol, 2024. 11(7):1942-47.

Hyun JW, Lee HL, Park J et al. Brighter spotty lesions on spinal MRI help differentiate AQP4 antibody-positive NMOSD from MOGAD. Mult Scler. 2022;28:989-92.

Literatur F.1

Iyer A, Elsone L, Appleton R et al. A review of the current literature and a guide to the early diagnosis of autoimmune disorders associated with neuromyelitis optica. Autoimmunity, 2014. 47:154-161.

Jarius S, Aktas O, Ayzenberg I et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelits optica spectrum disorders (NMOSD) - revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part I: Diagnosis and differential diagnosis. J Neurol, 2023. 270:3341-3368.

Jarius S, Eichhorn P, Franciotta D et al. The MRZ reaction as a highly specific marker of multiple sclerosis: re-evaluation and structured review of the literature. J Neurol, 2017. 264(3):453-66.

Jarius S, Franciotta D, Paul F et al. Cerebrospinal fluid antibodies to aquaporin-4 in neuromyelitis optica and related disorders: frequency, origin, and diagnostic relevance. J Neuroinflammation, 2010. 7:52.

Jarius S, Paul F, Weinshenker B G et al. Neuromyelitis optica. Nat Rev Dis Primers, 2020. 6:85.

Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. J Neuroinflammation, 2012. 9:14.

Kim H J, Paul F, Lana-Peixoto M A et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. Neurology, 2015. 84: 1165-73.

Kretschmer J R, Tkachenko D, Kümpfel T et al. Worse recovery from acute attacks and faster disability accumulation highlights the unmet need for improved treatment in patients with late-onset neuromyelitis optica spectrum disorders (COPTER-LO study). Front Immunol, 2025. 16:1575613.

Majed M, Fryer J P, McKeon A et al. Clinical utility of testing AQP4-IgG in CSF: Guidance for physicians. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2016. 3(3): e231.

Palace J, Lin D Y, Zeng D et al. Outcome prediction models in AQP4-IgG positive neuromyelitis optica spectrum disorders. Brain, 2019. 142:1310-23.

Papp V, Magyari M, Möller S et al. Mortality of the Danish nationwide AQP4 antibody-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder patient cohort. Neurology, 2024. 102(5):e209147.

Pekmezovic T, Jovicevic V, Andabaka M et al. Aquaporin4-IgG seropositivity significantly increases the risk of comorbid autoimmune diseases in NMOSD patients: population-based registry data. J Neurol, 2024. 271(12):7525-36.

Pittock S J, Lennon V A, de Seze J et al. Neuromyelitis optica and non-organ-specific autoimmunity. Arch Neurol, 2008. 65:78-83.

Said Y, Filippatou A, Tran C et al. Real-world clinical experience with serum MOG and AQP4 antibody testing by live versus fixed cell-based assay. Ann Clin Transl Neurol, 2025. 12(3):556-64.

Literatur F.1 / F.2

Siriratnam P, Huda S, Van der Walt A et al. Progression independent of relapse activity and relapse-associated worsening in seronegative NMOSD: an international cohort study. J Neurol, 2025. 272(5):339.

Waters P J, McKeon A, Leite M I et al. Serologic diagnosis of NMO: A multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. Neurology, 2012. 78:665-71.

Waters P, Reindl M, Saiz A et al. Multicentre comparison of a diagnostic assay: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2016. 87(9):1005-15.

Weinshenker B G, Wingerchuk D M, Vukusic S et al. (2006) Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. Ann Neurol, 2006. 59:566-69.

Wingerchuk D. IPND 2025 diagnostic criteria for NMOSD. Präsentiert auf dem 41.Kongress des European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), Barcelona, 24-26 September 2025; Hot Topic Session 3: 'New NMOSD diagnostic criteria' am 24.09.2025.

Wingerchuk D M, Banwell B, Bennett J L et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology, 2015. 85:177-89.

F.2 *Schubtherapie*

Abboud H, Petrak A, Mealy M et al. Treatment of acute relapses in neuromyelitis optica: Steroids alone versus steroids plus plasma exchange. Mult Scler, 2016. 22:185-92.

Ai X, Li Q, Wang K et al. Comparative efficacy of double-filtration plasmapheresis versus intravenous methylprednisolone in acute attacks of neuromyelitis optica spectrum disorder: a prospective cohort study. Neurol Ther, 2025. 14(6):2537-49.

Batra A, Periyavan S. Role of low plasma volume treatment on clinical efficacy of plasmapheresis in neuromyelitis optica. Asian J Transfus Sci, 2017. 11:102-7.

Bonnan M, Cabre P. Improvement to baseline after plasma exchange in spinal attacks associated with neuromyelitis optica. Mult SclerJ ExpTransl Clin, 2015. 1:2055217315622794.

Bonnan M, Valentino R, Debeugny S et al. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2018. 89:346-51.

Bonnan M, Valentino R, Olindo S et al. Plasma exchange in severe spinal attacks associated with neuromyelitis optica spectrum disorder. Mult Scler, 2009. 15:487-92.

Carnero Contentti E, Lopez P A, Pettinicchi J P et al. Treatment strategies and responses for attacks of neuromyelitis optica spectrum disorder: a real-world retrospective cohort study. J Neurol Sci, 2024. 15;462:123099.

Demuth S, Guillaume M, Bourre B et al. Treatment regimens for neuromyelitis optica spectrum disorder attacks: a retrospective cohort study. J Neuroinflammation, 2022. 19:62.

Literatur F.2

Faissner S, Nikolayczik J, Chan A et al. Immunoadsorption in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. Ther Adv Neurol Disord, 2016. 9:281-6.

Kim S H, Kim W, Huh S Y et al. Clinical efficacy of plasmapheresis in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder and effects on circulating anti-aquaporin-4 antibody levels. J Clin Neurol, 2013. 9:36-42.

Kleiter I, Gahlen A, Borisow N et al. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. Ann Neurol, 2016. 79:206-16.

Kleiter I, Gahlen A, Borisow N et al. Apheresis therapies for NMOSD attacks: a retrospective study of 207 therapeutic interventions. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2018. 5:e504.

Kümpfel T, Giglhuber K, Aktas O et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) - revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: Attack therapy and long-term management. J Neurol, 2024. 271(1):141-76.

Lim Y M, Pyun S Y, Kang B H et al. Factors associated with the effectiveness of plasma exchange for the treatment of NMO-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. Mult Scler, 2013. 19:1216-8.

Magana S M, Keegan B M, Weinshenker B G et al. Beneficial plasma exchange response in central nervous system inflammatory demyelination. Arch Neurol, 2011. 68:870-8.

Merle H, Olindo S, Jeannin S et al. Treatment of optic neuritis by plasma exchange (add-on) in neuromyelitis optica. Arch Ophthalmol, 2012. 130:858-62.

Nakamura M, Nakazawa T, Doi H et al. Early high-dose intravenous methylprednisolone is effective in preserving retinal nerve fiber layer thickness in patients with neuromyelitis optica. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2010. 248:1777-85.

Siritho S, Nopsopon T, Pongpirul K. Therapeutic plasma exchange vs conventional treatment with intravenous high dose steroid for neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD): a systematic review and meta-analysis. J Neurol, 2021. 268(12):4549-62.

Siwach G, Hans R, Takkar A et al. Comparison of efficacy of plasma exchange versus intravenous immunoglobulin as an add-on therapy in acute attacks of neuromyelitis optica spectrum disorder. J Clin Apher, 2024. 39(3):e22129.

Songthammawat T, Srisupa-Olan T, Siritho S et al. A pilot study comparing treatments for severe attacks of neuromyelitis optica spectrum disorders: intravenous methylprednisolone (IVMP) with add-on plasma exchange (PLEX) versus simultaneous IVMP and PLEX. Mult Scler Relat Disord. 2020;38:101506.

Srisupa-Olan T, Siritho S, Kittisares K et al. Beneficial effect of plasma exchange in acute attack of neuromyelitis optica spectrum disorders. Mult Scler Relat Disord, 2018. 20:115-21.

Literatur F.2 / F.3

Valdés J M, Orellana P, Hernandez M et al. Aggressive and refractory attack of AQP4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorder treated with ravulizumab: a case report. Cureus, 2025. 17(4):e82650.

Yamasaki R, Matsushita T, Fukazawa T et al. Efficacy of intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. Mult.Scler, 2016. 22:1337-48.

Zeng K, Chen W, Lin A. Eculizumab as a rescue therapy in acute-phase aquaporin-4 (AQP4) antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. J Neurol, 2026. 273(1):73.

Zhuang Q, Huang W, ZhangBao J et al. Eculizumab for the acute attack of neuromyelitis optica spectrum disorder. Front Immunol, 2025. 16:1645401.

F.3 *Langzeittherapie*

Abboud H, Steingo B, Vargas D et al. Satralizumab treatment in adults with aquaporin-4 immunoglobulin G-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder in clinical practice. Mult Scler J Exp Transl Clin, 2025. 11(4):20552173251386895.

Araki M, Matsuoka T, Miyamoto K et al. Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica: a pilot study. Neurology, 2014. 82:1302-6.

Ayzenberg I, Schöllhammer J, Hoepner R et al. Efficacy of glatiramer acetate in neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter retrospective study. Neurol, 2016. 263:575-82.

Azzopardi L, Cox A L, McCarthy C L et al. Alemtuzumab use in neuromyelitis optica spectrum disorders: a brief case series. J Neurol, 2016. 263:25-9.

Berthele A, Aktas O, Ayzenberg I et al. Expertenkonsensus Meningokokkenprophylaxe in der Therapie neurologischer Erkrankungen mit Komplementinhibitoren. DGNeurologie, 2025. 8:398–407.

Bichuetti D B, Lobato de Oliveira E M, Boulos F de C et al. Lack of response to pulse cyclophosphamide in neuromyelitis optica: evaluation of 7 patients. Arch Neurol, 2012. 69:938-39.

Bilodeau P A, Wruble Clark M, Ganguly A et al. Real-world efficacy and safety of neuromyelitis optica spectrum disorder disease-modifying treatments. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2026. 13(2):e200536.

Cabre P, Olindo S, Marignier R et al. Efficacy of mitoxantrone in neuromyelitis optica spectrum: clinical and neuroradiological study. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2013. 84:511-16.

Carnero Contentti E, Daccach Marques V, Soto de Castillo I et al. Clinical features and prognosis of late-onset neuromyelitis optica spectrum disorders in a Latin American cohort. J Neurol, 2020. 267:1260-68.

Literatur F.3

Clardy S L, Pittock S J, Aktas O et al. Network meta-analysis of ravulizumab and alternative interventions for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. Neurol Ther, 2024. 13(3):535-49.

Collongues N, Marignier R, Jacob A et al. Characterization of neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder patients with a late onset. Mult Scler, 2014. 20:1086-94.

Cree B A C, Bennett J L, Kim H J et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. Lancet, 2019. 394(10206):1352-63.

Demuth S, Collongues N, Audoin B et al. Rituximab de-escalation in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. Neurology, 2023. 101:e438-e450.

Demuth S, Guillaume M, Bourre B et al. Treatment regimens for neuromyelitis optica spectrum disorder attacks: a retrospective cohort study. J Neuroinflammation, 2022. 19:62.

Duchow A, Bellmann-Strobl J, Friede T et al; Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Time to disability milestones and annualized relapse rates in NMOSD and MOGAD. Ann Neurol, 2024. 95(4):720-32.

Flanagan E P, Levy M, Katz E et al. Inebilizumab for treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder in patients with prior rituximab use from the N-MOmentum Study. Mult Scler Relat Disord, 2022. 57:103352.

Eftimov F, Winer J B, Vermeulen M et al. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database Syst Rev, 2013. (12):CD001797.

Fazekas F, Lublin F D, Li D et al. Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: a dose-finding trial. Neurology, 2008. 71(4):265-71.

Giovannelli J, Ciron J, Cohen M, et al. A meta-analysis comparing first-line immunosuppressants in neuromyelitis optica. Ann Clin Transl Neurol, 2021. 8:2025-37.

Häußler V, Trebst C, Engels D et al. Real-world multicentre cohort study on choices and effectiveness of immunotherapies in NMOSD and MOGAD. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2025. 96(6):582-92.

Huang Q, Wang J, Zhou Y et al. Low-dose mycophenolate mofetil for treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: a prospective multicenter study in south china. Front Immunol, 2018. 9:2066.

Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: a multicentre study of 175 patients. J Neuroinflammation, 2012. 9:14.

Javed Z, Du M, Rensel M et al. Real world effectiveness and tolerability of novel monoclonal antibodies and rituximab for NMOSD. Ann Clin Transl Neurol, 2025. 12(10):2152-7.

Literatur F.3

John N, Lim A, Sunthar S R et al. Immunotherapies in neuromyelitis optica: Bayesian network meta-analysis. J Neurol, 2025. 272(9):563.

Kim K H, Chung Y H, Min J H Immunosuppressive therapy in elderly patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: a retrospective multicentre study. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2024. 95(12):1168-75.

Kim S H, Jang H, Park N Y et al. Discontinuation of immunosuppressive therapy in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder with aquaporin-4 antibodies. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2021. 8:e947.

Kim S H, Kim W, Park M S et al. Efficacy and safety of mitoxantrone in patients with highly relapsing neuromyelitis optica. Arch Neurol, 2011. 68:473-79.

Kitley J, Elsone L, George J et al. Methotrexate is an alternative to azathioprine in neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 antibodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2013. 84:918-21.

Kleiter I, Gahlen A, Borisow N et al. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. Ann Neurol, 2016. 79:206-16.

Kleiter I, Hellwig K, Berthele A et al. Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica Arch Neurol, 2012. 69:239-45.

Kowarik M C, Hoshi M, Hemmer B et al. Failure of alemtuzumab as a rescue in a NMOSD patient treated with rituximab. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2016. 3:e208.

Kretschmer J R, Tkachenko D, Kümpfel T et al. Worse recovery from acute attacks and faster disability accumulation highlights the unmet need for improved treatment in patients with late-onset neuromyelitis optica spectrum disorders (COPTER-LO study). Front Immunol, 2025. 16:1575613.

Kümpfel T, Giglhuber K, Aktas O et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) - revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: Attack therapy and long-term management. J Neurol, 2024. 271(1):141-76.

Lee J, Kielhorn A, Fam S, Riser E, Flanagan EP. Switching from rituximab to eculizumab in US patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: impact on hospitalizations. Neurol Ther, 2025. 14(6):2723-36.

Lim YM, Kim H, Lee E J et al. Beneficial effects of intravenous immunoglobulin as an add-on therapy to azathioprine for NMO-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders. Mult Scler Relat Disord, 2020. 42:102109.

Liu Y, Meng L, Li J et al. Effects of eculizumab and rituximab on visual function, motor function and social quality in patients with NMOSD: a comparative study. Front Neurol, 2025. 16:1698950.

Literatur F.3

Min J H, Kim B J, Lee K H. Development of extensive brain lesions following fingolimod (FTY720) treatment in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. Mult Scler, 2012. 18:113-15.

Miyamoto K, Kusunoki S. Intermittent plasmapheresis prevents recurrence in neuromyelitis optica. Ther Apher Dial, 2009. 13:505-8.

Nabizadeh F, Masrouri S, Sharifkazemi H et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in neuromyelitis optica spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. J Clin Neurosci, 2022. 105:37-44.

Nakahara K, Nakane S, Nagaishi A et al. Very late onset neuromyelitis optica spectrum disorders. Eur J Neurol, 2021. 28:2574-81.

Okada K, Tsuji S, Tanaka K. Intermittent intravenous immunoglobulin successfully prevents relapses of neuromyelitis optica. Intern Med, 2007. 46:1671-72.

Ortiz S, Pittock S J, Berthele A et al. Immediate and sustained terminal complement inhibition with ravulizumab in patients with anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. Front Neurol, 2024. 15:1332890.

Osborne B, Romanow G, Hemphill J M et al. Case report: Transition from anti-CD20 therapy to inebilizumab for 14 cases of neuromyelitis optica spectrum disorder. Front Neurol, 2024. 15:1352779.

Palace J, Leite M I, Nairne A et al. Interferon beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. Arch Neurol, 2010. 67:1016-17.

Papeix C, Vidal J S, de Seze J et al. Immunosuppressive therapy is more effective than interferon in neuromyelitis optica. Mult Scler, 2017. 13:256-59.

Paul F, Marignier R, Palace J et al. International Delphi consensus on the management of AQP4-IgG+ NMOSD: recommendations for eculizumab, inebilizumab, and satralizumab. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2023. 10:e200124.

Pittock S J, Barnett M, Bennett J L et al. Ravulizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. Ann Neurol, 2023. 93:1053-68.

Pittock S J, Berthele A, Fujihara K et al. Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. N Engl J Med, 2019. 381:614-25.

Qin C, Tian D S, Zhou L Q et al. Anti-BCMA CAR T-cell therapy CT103A in relapsed or refractory AQP4-IgG seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders: phase 1 trial interim results. Signal Transduct Target Ther, 2023. 8(1):5.

Ramanathan R S, Malhotra K, Scott T. Treatment of neuromyelitis optica/neuromyelitis optica spectrum disorders with methotrexate. BMC Neurol, 2014. 14:51.

Ringelstein M, Asseyer S, Lindenblatt G et al.; German Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Eculizumab use in neuromyelitis optica spectrum disorders: routine clinical care data from a European cohort. Neurology, 2024. 103(9):e209888.

Literatur F.3

Ringelstein M, Ayzenberg I, Lindenblatt G et al. Interleukin-6 receptor blockade in treatment-refractory MOG-IgG-associated disease and neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2021. 9:e1100.

Seok J M, Cho H J, Ahn S W et al. Clinical characteristics of late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter retrospective study in Korea. Mult Scler, 2017. 23:1748-56.

Stellmann J P, Krumbholz M, Friede T et al. Immunotherapies in neuromyelitis optica spectrum disorder: efficacy and predictors of response. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2017. 88:639-47.

Tahara M, Oeda T, Okada K et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol, 2020. 19:298-306.

Traboulsee A, Greenberg B M, Bennett J L et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Neurol, 2020. 19:402-12.

Viswanathan S, Schee JP, Omar M A et al. Sequential intermittent therapeutic plasma exchange: a possible induction and maintenance therapy in the management of adult patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. Ther Apher Dial, 2021. 25(4):513-32.

Viswanathan S, Wong A H, Quek A M et al. Intravenous immunoglobulin may reduce relapse frequency in neuromyelitis optica. J Neuroimmunol, 2015. 282:92-96.

Wang C, Liu J, Gao X et al. Effectiveness and safety of glucocorticoids bridging rituximab in neuromyelitis spectrum disorder. Mult Scler Relat Disord, 2025. 95:106314.

Wang Y, Ma J, Chang H et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: An update systematic review and meta -analysis. Mult Scler Relat Disord, 2021. 55:103181.

Weinfurtner K, Graves J, Ness et al. Prolonged remission in neuromyelitis optica following cessation of rituximab treatment. J Child Neurol, 2015. 30:1366-70.

Wingerchuk D M, Banwell B, Bennett J L et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology, 2015. 85:177-89.

Wingerchuk D M, Zhang I, Kielhorn A et al. Network meta-analysis of Food and Drug Administration-approved treatment options for adults with aquaporin-4 immunoglobulin G-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. Neurol Ther, 2022. 11(1):123-35.

Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K et al. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. N Engl J Med, 2019. 381:2114-24.

Yamout B I, Beaini S, Zeineddine M M et al. Catastrophic relapses following initiation of dimethyl fumarate in two patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. Mult Scler, 2017. 23:1297-1300.

Literatur F.3 / F.4

Yang X, Jia Z, Lian X et al. Ofatumumab treatment in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: a retrospective multicenter cohort study. J Neurol, 2025. 272(10):655.

Zhang C, Tian D C, Yang C S et al. Safety and efficacy of bortezomib in patients with highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder. JAMA Neurol, 2017. 74(8):1010-2.

Zhang C, Zhang M, Qiu W et al. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. Lancet Neurol, 2020. 19:391-401.

F.4 *Besondere Situationen*

Boesen M S, Jensen P E H, Born A P et al. Incidence of pediatric neuromyelitis optica spectrum disorder and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease in Denmark 2008-2018: a nationwide, population-based cohort study. Mult Scler Relat Disord, 2019. 33, 162-7.

Borisow N, Kleiter I, Gahlen A et al. Influence of female sex and fertile age on neuromyelitis optica spectrum disorders. Mult Scler, 2017. 23(8):1092-1103.

Borisow N, Paul F, Hellwig K. Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy: relapse-preventive measures and personalized treatment strategies. EPMA J, 2018. 9(3):249-56.

Cavalli S, Lonati P A, Gerosa M et al. beyond systemic lupus erythematosus and anti-phospholipid syndrome: the relevance of complement from pathogenesis to pregnancy outcome in other systemic rheumatologic diseases. Front Pharmacol, 2022. 13:841785.

Cleary B J, Källén B. Early pregnancy azathioprine use and pregnancy outcomes. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2009. 85(7):647-54.

Collongues N, Alves Do Rego C, Bourre B et al. Pregnancy in patients with AQP4-Ab, MOG-Ab, or double-negative neuromyelitis optica disorder. Neurology, 2021. 96(15):e2006-e2015.

Deng S, Lei Q, Lu W. Pregnancy-related attack in neuromyelitis optica spectrum disorder with AQP4-IgG: a single-center study and meta-analysis. Front Immunol, 2022. 12:800666.

Dinov D, Maddox D, Greenberg B M. Inebilizumab: Pediatric case series in anti-aquaporin 4 antibody positive neuromyelitis optica spectrum disorder. Pediatr Neurol, 2025. 175:108-10.

D'Souza R, Wuebbolt D, Andrejevic K et al. Pregnancy and neuromyelitis optica spectrum disorder - reciprocal effects and practical recommendations: a systematic review. Front Neurol, 2020. 11:544434.

Enriquez M, Rosenthal S, McLendon L A et al. Efficacy of eculizumab in acute refractory pediatric neuromyelitis optica: A case report. Neuroimmunology Reports, 2024. 5:100213.

Fragoso Y D, Adoni T, Bichuetti D B et al. Neuromyelitis optica and pregnancy. J Neurol, 2013. 260(10):2614-9.

Gheorghiu D, Kapustin D, Diaz M et al. Rare demyelinating autoimmune diseases and pregnancy outcomes. Mult Scler Relat Disord, 2026. 5:107:106975.

Literatur F.4

Hoeltzenbein M, Beck E, Rajwanshi R et al. Tocilizumab use in pregnancy: Analysis of a global safety database including data from clinical trials and post-marketing data. Semin Arthritis Rheum, 2016. 46(2): 238-45.

Jacob A, Mahmoud A, Eldweik L, Mubashir A. Transplacental transfer of ravulizumab in a pregnant woman with neuromyelitis optica: a case report. BMJ Neurol Open, 2025. 7(2):e001286.

Kelly R J, Höchsmann B, Szer J, et al. Eculizumab in pregnant patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med, 2015. 373(11):1032-9.

Kim S H, Huh S Y, Jang H et al. Outcome of pregnancies after onset of the neuromyelitis optica spectrum disorder. Eur J Neurol, 2020. 27(8):1546-55.

Kim W, Kim S H, Nakashima I et al. Influence of pregnancy on neuromyelitis optica spectrum disorder. Neurology, 2012. 78(16):1264-7.

Klawiter E C, Bove R, Elsone L et al. High risk of postpartum relapses in neuromyelitis optica spectrum disorder. Neurology, 2017. 89(22):2238-44.

Kümpfel T, Thiel S, Meinl et al. Anti-CD20 therapies and pregnancy in neuroimmunologic disorders: cohort study from Germany. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2020. 8(1):e913.

Lechner C, Baumann M, Hennes E M et al. Antibodies to MOG and AQP4 in children with neuromyelitis optica and limited forms of the disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2016. 87(8):897-905.

Lechner C, Breu M, Wendel E M et al. Epidemiology of pediatric NMOSD in Germany and Austria. Front Neurol, 2020. 11:415.

Leite M I, Panahloo Z, Harrison N, Palace J. A systematic literature review to examine the considerations around pregnancy in women of child-bearing age with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD) or aquaporin 4 neuromyelitis optica spectrum disorder (AQP4+ NMOSD). Mult Scler Relat Disord, 2023. 75:104760.

Luo Y, Xie S, Liu X. Evaluation of the efficacy and safety of satralizumab in a pregnant NMOSD patient with AQP4/MOG-IgG dual seropositive: a case report. Ann Clin Transl Neurol, 2025. Dec 5. doi: 10.1002/acn3.70275. Epub ahead of print.

Mao-Draayer Y, Thiel S, Mills E A et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy: therapeutic considerations. Nat Rev Neurol, 2020. 16(3):154-70.

Martínez-Sánchez N, Pérez-Pinto S, Robles-Marhuenda Á et al. Obstetric and perinatal outcome in anti-Ro/SSA-positive pregnant women: a prospective cohort study. Immunol Res, 2017. 65(2):487-94.

Munger K C, Samkoff L M. Initiation of rituximab therapy for new onset neuromyelitis optica spectrum disorder during pregnancy. Mult Scler Relat Disord, 2020. 37:101442.

Nakashima S, Hao A, Uchio N, Matsumoto H. Successful childbirth during satralizumab treatment in neuromyelitis optica spectrum disorder. Cureus, 2024. 16(2):e55010.

Literatur F.4

Nana M, Gregori M, Chandler E et al. Use of interleukin-6 receptor antibodies in the second and third trimester of pregnancy: a retrospective cohort study. Lancet Rheumatol, 2024. 6(9):e625-35.

Nosadini M, Alper G, Riney C J et al. Rituximab monitoring and redosing in pediatric neuromyelitis optica spectrum disorder. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2016. 3:e188.

Nour M M, Nakashima I, Coutinho E et al. Pregnancy outcomes in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. Neurology, 2016. 86(1):79-87.

Paolilo R B, Hacohen Y, Yazbeck E et al. Treatment and outcome of aquaporin-4 antibody-positive NMOSD: A multinational pediatric study. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2020. 7(5):e837.

Pizzolato Umeton R, Waltz M, Aaen G S et al. Therapeutic response in pediatric neuromyelitis optica spectrum disorder. Neurology, 2023. 100(9):e985-94.

Ringelstein, M, Harmel, J, Distelmaier, F. Neuromyelitis optica and pregnancy during therapeutic B cell depletion: infant exposure to anti-AQP4 antibody and prevention of rebound relapses with low-dose rituximab postpartum. Mult Scler, 2013. 19: 1544–7.

Rotstein D L, Alroughani R, Arrambide G et al. Current evidence and knowledge gaps in family planning and pregnancy in myasthenia gravis, NMOSD, and MOGAD. Lancet Neurol, 2026. 25(3):308-24.

Saadoun S, Waters P, Leite M I et al. Neuromyelitis optica IgG causes placental inflammation and fetal death. J Immunol, 2013. 191(6):2999-3005.

Sau A, Clarke S, Bass J et al. Azathioprine and breastfeeding: is it safe? BJOG, 2007. 114(4):498-501.

Seyed Ahadi M, Sahraian M A, Shaygannejad V et al. Pregnancy outcome in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder treated with rituximab: a case-series study. Caspian J Intern Med, 2021;12(Suppl 2):S491-4.

Shimizu Y, Fujihara K, Ohashi T et al. Pregnancy-related relapse risk factors in women with anti-AQP4 antibody positivity and neuromyelitis optica spectrum disorder. Mult Scler, 2016. 22(11):1413-20.

Shosha E, Pittock S J, Flanagan E et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy: interactions and management. Mult Scler, 2017.23(14):1808-17.

Socié G, Caby-Tosi M P, Marantz J L et al. Eculizumab in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and atypical haemolytic uraemic syndrome: 10-year pharmacovigilance analysis. Br J Haematol, 2019. 185(2):297-310.

Soni R H, Garcia M, Oak E et al. Acute eculizumab treatment in a pediatric patient with AQP4-IgG+ NMOSD. Mult Scler, 2025. 31(5):612-4.

Tenembaum S, Yeh EA; Guthy-Jackson Foundation International Clinical Consortium (GJCF-ICC). Pediatric NMOSD: a review and position statement on approach to work-up and diagnosis. Front Pediatr, 2020. 8:339 [correction Front Pediatr, 2021. 8:642203.

Literatur F.4 / G.1

Tommaso G, Damiano P, Pietro I. Eculizumab treatment during pregnancy in a patient with AQP4-IgG-seropositive NMOSD: A case report. Mult Scler, 2025. 31(5):615-7.

Tong Y, Liu J, Yang T et al. Influences of pregnancy on neuromyelitis optica spectrum disorders and multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord, 2018. 25:61-5.

Vukusic S, Marignier R, Ciron J et al. Pregnancy and neuromyelitis optica spectrum disorders: 2022 recommendations from the French Multiple Sclerosis Society. Multiple sclerosis, 2023. 29:37-51.

Wang L, Su M, Zhou Z et al. Analysis of pregnancy-related attacks in neuromyelitis optica spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open, 2022. 5(8):e2225438.

Wang L, Zhou L, ZhangBao J et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder: pregnancy-related attack and predictive risk factors. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2020. 92(1):53–61.

Yaguchi H, Miyagawa S, Nakada R et al. Safe childbirth in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder treated with satralizumab. Intern Med, 2025. doi: 10.2169/internalmedicine.5870-25. Epub ahead of print.

Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K et al. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. N Engl J Med, 2019. 381:2114-24.

Yoshida T, Watanabe O, Nomura M et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder safely and successfully treated with satralizumab during pregnancy and breastfeeding: a case report. Front Neurol, 2023. 14:1322412.

G. *MOG-IgG-assoziierte Erkrankung (MOGAD)*

G.1 *Diagnose, Differenzialdiagnose, Prognose*

Alaboudi M, Morgan M, Serra A, Abboud H. Utility of the 2023 international MOGAD panel proposed criteria in clinical practice: an institutional cohort. Mult Scler Relat Disord, 2023. 81:105150.

Banwell B, Bennett J L, Marignier R et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. Lancet Neurol, 2023. 22(3):268-282.

Bartiromo S, Alves C, O'Mahony J et al. Spinal cord leptomeningeal enhancement as a marker of extensive spinal cord involvement in children with MOGAD. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2026. 13:e200449.

Baumann M, Hennes E-M, Schanda K et al. Children with multiphasic disseminated encephalomyelitis and antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG): Extending the spectrum of MOG antibody positive diseases. Mult Scler, 2016. 22:1821-9.

Literatur G.1

Baumann M, Sahin K, Lechner C et al. Clinical and neuroradiological differences of paediatric acute disseminating encephalomyelitis with and without antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015. 86:265-72.

Boudjani H, Fadda G, Dufort G et al. Clinical course, imaging, and pathological features of 45 adult and paediatric cases of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. Mult Scler Relat Disord, 2023. 76:104787.

Burton J M, Youn S, Al-Ani A et al. Patterns and utility of myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody testing in cerebrospinal fluid. J Neurol, 2024. 271 (5):2662-71.

Camera V, Holm-Mercer L, Ali A A H et al. Frequency of new silent MRI lesions in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease and aquaporin-4 antibody neuromyelitis optica spectrum disorder. JAMA Netw Open, 2021. 4(12):e2137833.

Carta S, Cobo-Calvo A, Armangué T et al. Significance of myelin oligodendrocyte antibodies in CSF: a retrospective multicenter study. Neurology, 2022. 100 (11): e1095-08.

Carta S, Sechi E, Dinoto A et al. Real-life evaluation of the MOGAD diagnostic criteria. Application challenges and discrepancies. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2025. 12:e200456.

Chen B, Gomez-Figueroa E, Redenbaugh V et al. Do early relapses predict the risk of long-term relapsing disease in an adult and paediatric cohort with MOGAD? Ann Neurol, 2023. 94(3):508-17.

Cobo-Calvo A, Ruiz A, Maillart E et al. Clinical spectrum and prognostic value of CNS MOG autoimmunity in adults: the MOGADOR study. Neurology, 2018. 90:e1858-69.

Dai Y, Yin Q, Han B et al. MOG-IgG detection in serum and cerebrospinal fluid: diagnostic implications and clinical correlates in adult-onset Chinese MOGAD patients. J Neurol, 2025. 272(8):528.

Duchow A, Bellmann-Strobl J, Friede T et al; Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Time to disability milestones and annualized relapse rates in NMOSD and MOGAD. Ann Neurol, 2024. 95(4):720-32.

Duignan S, Wright S, Rossor T et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein and aquaporin-4 antibodies are highly specific in children with acquired demyelinating syndromes. Dev Med Child Neurol, 2018. 60:958-62.

El Haji A, Ruiz A, Gavoille A et al. MOG antibody non-P42 epitope is associated with a higher risk of relapse in paediatric MOGAD. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2025. 96(8):753-6.

El Naggar I, Cleaveland R, Wendel E M. MR imaging in children with transverse myelitis and acquired demyelinating syndromes. Mult Scler Relat Disord, 2022. 67:104068.

Filippatou A G, Said Y, Chen H et al. Validation of the international MOGAD panel proposed criteria: s single.centre US study. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2024. 95(9):870-3.

Literatur G.1

Fonseca E, Olivé-Cirera G, Martinez-Hernandez E et al. Investigating the 2023 MOGAD criteria in children and adults with MOG-antibody positivity within and outside attacks. Neurology, 2024. 103:e209682.

Forcadela M, Rocchi C, San Martin D et al. Timing of MOG-IgG testing is key to 2023 MOGAD diagnostic criteria. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2024. 11(1):e200183.

Hor J Y, Fujihara K. Epidemiology of myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated diseases: a review of prevalence and incidence worldwide. Front Neurol, 2023. 14:1260358.

Gomes A, Kulsvehagen L, Lipps P et al. Immunoglobulin A antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein in a subgroup of patients with central nervous system demyelination. JAMA Neurol, 2023. 80(9):989-95.

Hacohen Y, Wong Y Y, Lechner C et al. Disease course and treatment responses in children with relapsing myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. JAMA Neurol, 2018. 75:478-87.

Held F, Kalluri S R, Berthele A et al. Frequency of myelin oligodendrocyte göycoprotein antibodies in a large cohort of neurological patients. Mult Scler J, 2021. 7:20552173211022767.

Hennes E M, Baumann M, Schanda K et al. Prognostic relevance of MOG antibodies in children with an acquired demyelinating syndrome. Neurology, 2017. 89:900-8.

Höftberger R, Guo Y, Flanagan E P et al. The pathology of central nervous system inflammatory demyelinating disease accompanying myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibody. Acta Neuropathol, 2020. 139:875-92.

Huda S, Whittam D, Jackson R et al. Predictors of relapse in MOG antibody associated disease: a cohort study. BMJ Open, 2021. 11(11):e055392.

Huppke P, Rostasy K, Karenfort M et al. Acute disseminated encephalomyelitis followed by recurrent or monophasic optic neuritis in pediatric patients. Mult Scler, 2013. 19:941-6.

Jarius S, Aktas O, Ayzenberg I, Bellmann-Strobl J, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) - revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part I: Diagnosis and differential diagnosis. J Neurol, 2023. 270(7):3341-3368.

Jarius S, Eichhorn P, Franciotta D et al. The MRZ reaction as a highly specific marker of multiple sclerosis: re-evaluation and structured review of the literature. J Neurol, 2017. 264:453-66.

Jarius S, Kleiter I, Ruprecht K, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 3: Brainstem involvement – frequency, presentation and outcome. J Neuroinflammation, 2016c. 13:281.

Literatur G.1

Jarius S, Lechner C, Wendel E M et al. Cerebrospinal fluid findings in patients with myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibodies. Part 2: Results from 108 lumbar punctures in 80 pediatric patients. J Neuroinflammation, 2020a. 17:262.

Jarius S, Paul F, Aktas O et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. J Neuroinflammation, 2018. 15:134.

Jarius S, Pellkofer H, Siebert N et al. Cerebrospinal fluid findings in patients with myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibodies. Part 1: Results from 163 lumbar punctures in 100 adult patients. J Neuroinflammation, 2020b. 17:261.

Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 1: Frequency, syndrome specificity, influence of disease activity, long-term course, association with AQP4-IgG, and origin. J Neuroinflammation, 2016a. 13:279.

Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. J Neuroinflammation, 2016b. 13:280.

Jurynczyk M, Messina S, Woodhall M et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. Brain, 2017.140(12):3128-38.

Ketelslegers I A, Pelt D E, Bryde S et al. Anti-MOG antibodies plead against MS diagnosis in an acquired demyelinating syndromes cohort. Mult Scler, 2015. 21:1513-20.

Kim K H. Kim S H. Park N Y et al. Validation of the international MOGAD panel proposed criteria. Mult Scler, 2023. 29(13):1680-3.

Kurd M, Pratt L T, Gilboa T et al. Validation of the 2023 international diagnostic criteria for MOGAD in a pediatric cohort. Eur Paediatr Neurol, 2024. 49:13-16.

Kwon Y N, Ju W, Jeon J H et al. Clear-positive cut off determination of flow cytometric MOG-antibody assay in Korea: alignment with international MOGAD diagnostic standards. J Neuroimmunol, 2026. 410:578806.

Kwon Y N, Kim B, Kim J S et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G in the CSF: clinical implication of testing and association with disability. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2022. 9(1):e1095.

Lipps P, Gomes A, Kulsvehagen L et al. Ongoing challenges in the diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody–associated disease. JAMA Neurol, 2023. 80(12):1377-9.

Liyanage G, Trewin B P, Lopez J A et al. The MOG antibody non-P42 epitope is predictive of a relapsing course in MOG antibody-associated disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2024. 95(6):544-53.

Lopez-Chiriboga A S, Mayed M, Fryer J et al. Association of MOG-IgG serostatus with relapse after acute disseminated encephalomyelitis and proposed diagnostic criteria for MOG-IgG-associated disorders. JAMA Neurol, 2018. 75:1355-63.

Literatur G.1

Marignier R, Hacohen H, Cobo-Calvo A et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. Lancet Neurol, 2021. 20(9):762-72.

Mariotto S, Ferrari S, Monaco S et al. Clinical spectrum and IgG subclass analysis of anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated syndromes: a multicenter study. J Neurol, 2017. 264:2420-30.

Mariotto S, Gajofatto A, Batzu L et al. Relevance of antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in CSF of seronegative cases. Neurology, 2019. 93(20):e1867-72.

Matsumoto Y, Kaneko K, Takahashi T et al. Diagnostic implication of MOG-IgG detection in sera and cerebrospinal fluids. Brain, 2023. 146(9):3938-48.

Pace S, Orrell M, Woodhall M et al. Frequency of MOG-IgG in cerebrospinal fluid versus serum. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2022. 93(3):334-5.

Redenbaugh V, Fryer J P, Cacciaguerra L et al. Diagnostic utility of MOG antibody testing in cerebrospinal fluid. Ann Neurol, 2024. 96(1):34-45.

Reynolds M, Tan I, Nguyen K et al. The clinical relevance of MOG antibody testing in cerebrospinal fluid. Ann Clin Transl Neurol, 2024. 11(9):2514-19.

Rostasy K, Mader S, Hennes E M et al. Persisting myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in aquaporin-4 antibody negative pediatric neuromyelitis optica. Mult Scler, 2013. 19:1052-59.

Rostasy K, Mader S, Schanda K et al. Anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in pediatric patients with optic neuritis. Arch Neurol, 2012. 69:752-56.

Said Y, Filippatou A, Tran C. Real-world clinical experience with serum MOG and AQP4 antibody testing by live-versus fixed cell-based assay. Ann Clin Transl Neurol, 2025. 12(3):556-564.

Satukijchai C, Mariano R, Messina S et al. Factors associated with relapse and treatment of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease in the United Kingdom. JAMA Netw Open, 2022. 5(1):e2142780.

Sechi E, Buciuc M, Pittock S J et al. Positive predictive value of myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibody testing. JAMA Neurol, 2021. 78:741-6.

Trewin B, Dale R C, Qiu J et al. Oral corticosteroid dosage and taper duration at onset in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease influences time to first relapse. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2024. 95(11):1054-63.

Tumani H, Petereit H F et al. Lumbalpunktion und Liquordiagnostik, S1-Leitlinie, 2019. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. https://www.dgn.org/leitlinien [zuletzt aufgerufen im Februar 2026].

Varley J A, Champsas D, Prossor T et al. Validation of the 2023 international diagnostic criteria for MOGAD in a selected cohort of adults and children. Neurology, 2024. 103:e209321.

Literatur G.1 / G.2

Veselaj K, Kamber N, Briner M et al. Evaluation of diagnostic criteria and red flags of myelin oligodendrocyte glycoprotein encephalomyelitis in a clinical routine cohort. CNS Neurosci Ther, 2021. 27:426-38.

Virupakshaiah A, Schoeps V A, Race J et al. Predictors of a relapsing course in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2024. 96(1):68-75.

Waters P, Fadda G, Woodhall M et al. Serial anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody analyses and outcomes in children with demyelinating syndromes. JAMA Neurol, 2020. 77:82-93.

Wegener-Panzer A, Cleaveland R, Wendel E M et al. Clinical and imaging features of children with autoimmune encephalitis and MOG antibodies. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2020. 7(4):e731.

Wildemann B, Horstmann S, Korporal-Kuhnke M et al. Aquaporin-4- und Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper-assoziierte Optikusneuritis: Diagnose und Therapie. Klin Monatsbl Augenheilkd, 2020. 237:1290-305.

ZhangBao J, Huang W, Zhou L et al. Clinical feature and disease outcome in patients with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorder: a chinese study. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2023. 94(10):825-34.

G.2 *Schubtherapie*

Bruijstens A L, Wendel E M, Lechner C et al. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 5 – Treatment of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. Eur J Paediatr Neurol, 2020. 29:41-53.

Chen B, Gomez-Figueroa E, Redenbaugh V et al. Do early relapses predict the risk of long-term relapsing disease in an adult and paediatric cohort with MOGAD? Ann Neurol 2023;94(3): 508-517.

Hoshina Y, Liu S, Wright M A et al. Prolonged corticosteroid therapy and steroid-sparing maintenance immunotherapy lower relapse risk in pediatric and adult MOGAD. J Neuroimmunol, 2025. 407:578709.

Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. J Neuroinflammation, 2016. 13:280.

Jurynczyk M, Messina S, Woodhall M et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. Brain, 2017.140(12):3128-38.

Lotan I, Chen J J, Hacohen Y et al. Intravenous immunoglobulin treatment for acute attacks in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease. Mult Scler, 2023. 29(9):1080-9.

Literatur G.2 / G.3

Ramanathan S, Mohammad S, Tantsis E et al. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2018. 89:127-37.

Schwake C, Ladopoulos T, Häußler V et al. Apheresis therapies in MOGAD: a retrospective study of 117 therapeutic interventions in 571 attacks. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2025. 96(7):639-46.

Thakolwiboon S, Redenbaugh V, Chen B et al. Outcomes after acute plasma exchange for myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. Neurology, 2025. 105(6):e213903.

Trewin BP, Dale RC, Qiu J et al. Oral corticosteroid dosage and taper duration at onset in myelin oligodendrocyte glycoprotein antiboidy-associated disease influences time to first relapse. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2024. 0:1-10.

Wong Y Y M, Hacohen Y, Armangue T et al. Paediatric acute disseminated encephalomyelitis followed by optic neuritis: disease course, treatment response and outcome. Eur J Neurol, 2018. 25:782-86.

G.3 *Langzeittherapie*

Bilodeau PA, Vishnevetsky A, Molazadeh N et al. Effectiveness of immunotherapies in relapsing myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. Mult Scler, 2024. 30(3):357-68.

Bruijstens A L, Wendel E M, Lechner C et al. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 5 - Treatment of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. Eur J Paediatr Neurol, 2020. 29:41-53.

Chang X, Zhang J, Li S, Wu P et al. Meta-analysis of the effectiveness of relapse prevention therapy for myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. Mult Scler Relat Disord, 2023. 72:104571.

Chen J J, Flanagan E P, Bhatti M T et al. Steroid-sparing maintenance immunotherapy for MOG-IgG associated disorder. Neurology, 2020. 95:e111-e120.

Chen B, Gomez-Figueroa E, Redenbaugh V et al. Do early relapses predict the risk of long-term relapsing disease in an adult and paediatric cohort with MOGAD? Ann Neurol, 2023. 94(3):508-17 [Erratum in: Ann Neurol, 2024. 95(3):623].

Chen J J, Huda S, Hacohen Y et al. Association of maintenance intravenous immunoglobulin with prevention of relapse in adult myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. JAMA Neurol, 2022. 79(5):518-25.

Cobo-Calvo A, Sepúlveda M, Rollot F et al. Evaluation of treatment response in adults with relapsing MOG-Ab-associated disease. J Neuroinflammation, 2019. 16:134.

Literatur G.3

Deschamps R, Guillaume J, Ciron J et al. Early maintenance treatment initiation and relapse risk mitigation after a first event of MOGAD in adults: the MOGADOR2 Study. Neurology, 2024. 103(3):e209624.

Dinoto A, Sechi, E, Flanagan E P. Serum and cerebrospinal fluid biomarkers in neuromyelitis optica spectrum disorders and myelin oligodendrocyte glycoprotein associeted disease. Front Neurol, 2022. 13:866824.

Hacohen Y, Wong Y Y, Lechner C et al. Disease course and treatment responses in children with relapsing myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. JAMA Neurol, 2018. 75:478-87.

Huda S, Whittam D, Jackson R et al. Predictors of relapse in MOG antibody associated disease: a cohort study. BMJ Open, 2021. 11:e055392.

Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. J Neuroinflammation, 2016. 13:280.

Kwon Y N, Kim B, Kim J S et al. Time to treat first acute attack of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. JAMA Neurol, 2024. 81(10):1073-84.

Molazadeh N, Bilodeau P A, Salky R et al. Predictors of relapsing disease course following index event in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. J Neurol Sci, 2024. 458:122909.

Lai Q L, Zhang Y X, Cai M T ez al. Efficacy and safety of immunosuppressive therapy in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated diseases: a systematic review and meta-analysis. Ther Adv Neuro Disord, 2021. 14:1-14.

Lu Q, Luo J, Hao H et al. Efficacy and safety of long-term immunotherapy in adult patients with MOG antibody disease: a systematic analysis. J Neurol, 2021. 268(12):4537-48.

Montcuquet A, Collongues N, Papeix C et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil as first-line therapy in AQP4-IgG, MOG-IgG, and seronegative neuromyelitis optica spectrum disorders. Mult Scler J, 2017. 23:1377-84.

Nishiyama M, Nagase H, Matsumoto M et al. Clinical features in very early-onset demyelinating disease with anti-MOG antibody. Brain Dev, 2017. 39:756-62.

Pedapati R, Bhatia R, Singh N et al. Anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody associated disease spectrum - A north Indian tertiary care centre experience and review of literature. J Neuroimmunol, 2020. 340:577143.

Ramanathan S, Mohammad S, Tantsis E et al. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2018. 89:127-37.

Literatur G.3 / H

Satukijchai C, Mariano R, Messina S et al. Factors associated with relapse and treatment of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease in the United Kingdom. JAMA Netw Open, 2022. 5(1):e2142780.

Seneviratne S O, Marriott M, Ramanathan S et al. Failure of alemtuzumab therapy in three patients with MOG antibody associated disease. BMC Neurol, 2022. 22:84.

Tisavipat N, Wilf-Yarkoni A, Al-Ani A et al. Relapse and disability outcomes in incident MOGAD patients undergoing watchful waiting after onset. Mult Scler Relat Disord, 2025. 102:106631.

Tzartos J S, Karagiorgou K, Tzanetakos D et al. Deciphering anti-MOG IgG antibodies: clinical and radiological spectrum, and comparison of antibody detection assays. J Neurol Scj, 2020. 410:116673.

Wendel E M, Chen J J, Bertolini A, et al. Treatment response in children with relapsing MOG-antibody associated disease. Eur J Paediatr Neurol, 2025. 59:45-51.

Whittam D H, Cobo-Calvo A, Lopez-Chiriboga A S et al. Treatment of MOG-IgG-associated disorder with rituximab: an international study of 121 patients. Mult Scler Relat Disord, 2020. 44:102251.

Wildemann B, Jarius S, Schwarz A et al. Failure of alemtuzumab therapy to control MOG encephalomyelitis. Neurology, 2017. 89:207-9.

H. *Patientenzentrierte Kommunikation*

Alexander L, Halbach C M. Arzt-Patienten-Kommunikation: Diagnoseübermittlung und Therapieplanung bei Multipler Sklerose aus Patientensicht. Universität Bremen, Fachbereich 11: Human- und Gesundheitswissenschaften, MA Public Health/ Gesundheitsförderung und Prävention, 2016.

Baile W F, Buckman R, Lenzi R et al. SPIKES-A six-step protocol for delivering bad news: application to the patient with cancer. Oncologist, 2000. 5:302-11.

Beauchamp L, Childress J F. Principles of Biomedical Ethics. Oxford, 2009.

Bundesärztekammer: Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten. Bundesgesetzblatt Jahrgang 2013 Teil I Nr. 9, ausgegeben zu Bonn am 25. Februar 2013, in: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/_old-files/downloads/Patientenrechtegesetz_BGBl.pdf [zuletzt aufgerufen im Februar 2026].

Bundesärztekammer: BÄK-Curriculum Patientenzentrierte Kommunikation. 1. Auflage, Berlin 23.09.2022, in: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/BAEK/Themen/Aus-Fort-Weiterbildung/Fortbildung/BAEK-Curricula/BAEK-Curriculum_Patientenzentrierte_Kommunikation.pdf [zuletzt aufgerufen im Februar 2026].

Literatur H

Chalfant A M, Bryant R A, Fulcher G. Posttraumatic stress disorder following diagnosis of multiple sclerosis. J Trauma Stress, 2004. 17(5):423-28.

Charles C, Gafni A, Whelan T. Decision-making in the physician-patient encounter: revisiting the shared treatment decision-making model. Soc Sci Med, 1999. 49(5):651-61.

Elwyn G, Frosch D, Thomson R et al. Shared decision making: A model for clinical practice. Journal of General Medicine, 2012. 27(10), 1361-7.

Gil-González I, Martín-Rodríguez A, Conrand R et al. Quality of life in adults with multiple sclerosis: a systematic review. BMJ Open, 2020. 10:e041249.

Heesen C, Kasper J, Köpke S et al. Informed shared decision making in multiple sclerosis--inevitable or impossible? J Neurol Sci, 2007. 259(1-2):109-17.

Hinding B, Brünahl C A, Buggenhagen H et al. Pilot implementation of the national longitudinal communication curriculum: experiences from four German faculties. GMS J Med Educ, 2021. 38(3): Doc52.

Jessen K D. Die Macht der Worte: Kommunikation und Empathie in der Diagnosemitteilung bei Multipler Sklerose. Dresden International University, Masterarbeit zur Erlangung des Grades Master of Science im Rahmen des Masterstudienganges „Multiple Sklerose Management“ (M.Sc.), 2025.

Kamm C P, Barin L, Gobbi C et al. Factors influencing patient satisfaction with the first diagnostic consultation in multiple sclerosis: a Swiss Multiple Sclerosis Registry (SMSR) study. J Neurol, 2020. 267(1):153-61.

Köpke S, Kern S, Ziemssen T et al. Evidence-based patient information programme in early multiple sclerosis: a randomised controlled trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014. 85(4):411-8.

Lühnen J, Albrecht M, Mühlhauser I et al. Leitlinie evidenzbasierte Gesundheitsinformation. Hamburg 2017. http://www.leitlinie-gesundheitsinformation.de/ [zuletzt aufgerufen im Februar 2026].

Rahn A C, Riemann-Lorenz K, Alegiani A et al. Comprehension of confidence intervals in audio-visual patient information materials for people with multiple sclerosis (COCO-MS): A web-based randomised controlled, parallel group trial. Patient Educ Couns, 2021. 104(5):1132-9.

Rahn A C, Solari A, Beckerman H et al. ‘I will respect the autonomy of my patient’: a scoping review of shared decision making in multiple sclerosis. Int J MS Care, 2020. 22(6):285-93.

Literatur H

Schneider A, Fasshauer E, Scheiderbauer J et al. Development and evaluation of evidence-based patient information handbooks about multiple sclerosis immunotherapies. Mult Scler Relat Disord, 2022.60:103728.

Solari A, Acquarone N, Pucci E et al. Communicating the diagnosis of multiple sclerosis – a qualitative study. Mult Sclers, 2007. 13:763-9.

Wenzel L, Heesen C, Peper J et al. An interactive web-based programme on relapse management for people with multiple sclerosis (POWER@MS2) - development, feasibility, and pilot testing of a complex intervention. Front Neurol, 2022.13:914814.

Impressum

© 2026 Deutsche Gesellschaft für Neurologie,
Budapester Str. 7/9, 10787 Berlin

Verantwortlich im Sinne des § 55 Abs. 2 RStV
vertreten durch die Präsidentin:
Prof. Dr. Daniela Berg
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH)
Direktorin der Klinik für Neurologie
Campus Kiel

Für die Leitlinien sind die in den jeweiligen Themenseiten genannten
Expertengruppen verantwortlich.

Registergericht: Amtsgericht Berlin-Charlottenburg VR 27998B
Steuer-Nr.: 27/640/59400
USt-ID-Nr.: DE261345750
Geschäftsführer: David Friedrich-Schmidt