

S2k-Leitlinie

**Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose,  
Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG-  
assoziierte Erkrankungen**

**AWMF-Register-Nr. 030-050**

Konsultationsfassung, Stand: 18. August 2020

Konsultationsfassung

## Impressum

### Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V.

### Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

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

### Leitlinienkoordination

Prof. Dr. Bernhard Hemmer (federführend)

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

Claudia Borsanyi

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

### Editorial Office der DGN

Katja Ziegler/Sonya van Eys

Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V.  
Reinhardstr. 27 C  
10117 Berlin

## Leitlinien-Kommission

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

## Methodische Begleitung

Dr. Susanne Blödt

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)  
Birkenstr. 67  
10559 Berlin

## Gültigkeit

Die Leitlinie ist vom 18.08.2020 bis 17.08.2025 gültig.

## Inhaltsverzeichnis

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Einführung</b> .....  | <b>6</b>  |
| I. Begründung für die Notwendigkeit einer Leitlinie .....                  | 6         |
| II. Ziele der Leitlinie.....   | 6         |
| III. Patientenzielgruppe .....   | 6         |
| IV. Versorgungsbereich .....   | 6         |
| V. Adressaten der Leitlinie .....  | 6         |
| VI. Was ist neu?.....  | 6         |
| <b>A Multiple Sklerose: Diagnose – Schubtherapie – Immuntherapie</b> ..... | <b>8</b>  |
| I. Diagnose, Differentialdiagnose, Prognose .....                          | 8         |
| I.1. Definition und Epidemiologie .....                                    | 8         |
| I.2. Diagnose .....  | 9         |
| I.3. Verlaufsformen .....  | 9         |
| I.4. Prognose.....   | 10        |
| I.5. Differentialdiagnose.....   | 11        |
| II. MS-Schubtherapie .....   | 12        |
| II.1. Definition eines MS-Schubs.....                                      | 12        |
| II.2. Therapie des MS-Schubs.....  | 12        |
| II.2.1. Therapie mit Glukokortikosteroiden.....                            | 12        |
| II.2.2. Plasmapherese/Immunadsorption.....                                 | 15        |
| III. Immuntherapie, Behandlungsschema und Therapieentscheidungen .....     | 16        |
| III.1. Allgemeine Überlegungen zur Immuntherapie .....                     | 16        |
| III.2. Behandlungsschema und konkretes Vorgehen.....                       | 17        |
| III.2.1. Ziel und Indikation .....   | 17        |
| III.2.2. Einteilung der Immuntherapeutika.....                             | 18        |
| III.2.3. Therapieentscheidungen bei schubförmiger MS .....                 | 20        |
| III.2.4. Therapieentscheidungen bei primär progredienter MS .....          | 23        |
| III.2.5. Therapieentscheidungen bei sekundär progredienter MS .....        | 24        |
| III.2.6. Therapiedauer und Therapieende.....                               | 25        |
| IV. Anhang.....  | 27        |
| <b>B Immuntherapeutika und sonstige Therapien</b> .....                    | <b>36</b> |
| I. Beta-Interferone .....  | 36        |
| II. Glatirameroide .....   | 38        |
| III. Dimethylfumarat.....  | 40        |
| IV. Teriflunomid.....  | 42        |

|   |           |
|---|-----------|
| V. Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptor-Modulatoren .....                                   | 44        |
| V.1. Fingolimod.....  | 44        |
| V.2. Siponimod.....   | 47        |
| V.3. Ozanimod .....   | 48        |
| VI. Cladribin .....   | 49        |
| VII. Natalizumab .....  | 52        |
| VIII. Anti-CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Rituximab, Ofatumumab) .....                       | 54        |
| IX. Alemtuzumab .....   | 57        |
| X. Andere Immuntherapeutika .....   | 60        |
| X.1. Azathioprin, Methotrexat, Cyclophosphamid .....  | 60        |
| X.2. Mitoxantron .....  | 61        |
| XI. Sonstige Therapien .....  | 62        |
| XI.1. Autologe Stammzelltransplantation (aHSCT) .....                                       | 62        |
| XI.2. Biotin.....   | 63        |
| XI.3. Ernährung .....   | 64        |
| XI.4. Vitamin D .....   | 65        |
| XII Übersicht Jahrestherapiekosten .....  | 67        |
| XIII. Anhang.....   | 68        |
| <b>C Besondere Situationen .....</b>  | <b>96</b> |
| I. MS-Therapien und Schwangerschaft .....   | 96        |
| I.1. MS und Schwangerschaft allgemein.....  | 96        |
| I.2. MS und Schubtherapie .....   | 96        |
| I.3. MS-Therapien und Schwangerschaft.....  | 96        |
| I.3.1. Beta-Interferone und Glatirameracetat.....   | 97        |
| I.3.2. Dimethylfumarat .....  | 97        |
| I.3.3. Teriflunomid.....  | 98        |
| I.3.4. Fingolimod und andere S1P-Rezeptor-Modulatoren .....                                 | 98        |
| I.3.5. Cladribin .....  | 99        |
| I.3.6. Monoklonale Antikörper: Natalizumab, Alemtuzumab, Ocrelizumab<br>und Rituximab ..... | 99        |
| I.3.7. Mitoxantron.....   | 101       |
| I.4. Besonderheiten postpartum und Stillen .....  | 102       |
| I.5. Reproduktionsmedizin und Multiple Sklerose .....                                       | 103       |
| II. MS bei Älteren, Kindern und Jugendlichen .....  | 104       |
| II.1. MS im hohen Erwachsenenalter.....   | 104       |
| II.2. MS im Kindes- und Jugendalter.....  | 105       |
| III. Besonderheiten bei der Therapieumstellung .....  | 106       |
| III.1. Einleitung .....   | 106       |
| III.2. Besonderheiten bei der Therapieumstellung .....                                      | 106       |
| III.3. Einzelsubstanzen .....   | 107       |

|  |            |
|--|------------|
| <b>D Symptombezogene Therapie .....</b>  | <b>109</b> |
| I. Einleitung.....   | 109        |
| II. Spastik.....   | 110        |
| III. Gangstörung und eingeschränkte Mobilität .....                                      | 112        |
| IV. Ataxie und Tremor .....  | 113        |
| V. Fatigue .....   | 115        |
| VI. Kognitive Defizite.....  | 117        |
| VII. Störungen der Sexualität .....  | 118        |
| VIII. Neurogene Blasenfunktionsstörungen .....   | 120        |
| IX. Neurogene Darmfunktionsstörungen .....   | 123        |
| X. Augenbewegungsstörungen .....   | 124        |
| XI. Schmerzen .....  | 125        |
| XII. Dysarthrie/Dysarthrophonie .....  | 127        |
| XIII. Dysphagie .....  | 128        |
| XIV. Depression.....   | 129        |
| XV. Paroxysmale Symptome .....   | 130        |
| XVI. Epileptische Anfälle.....   | 132        |
| XVII. Multimodale Rehabilitation .....   | 133        |
| XVIII. Palliativmedizinische Versorgung.....   | 134        |
| XIX. Anhang .....  | 136        |
| <b>E Verwandte Krankheitsbilder: NMOSD, MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen .....</b>       | <b>137</b> |
| I. Neuromyelitis Optica Spektrumerkrankungen (NMOSD).....                                | 137        |
| I.1. NMOSD: Diagnose, Differentialdiagnose, Prognose.....                                | 139        |
| I.2. NMOSD-Schubtherapie.....  | 39         |
| I.3. NMOSD-Langzeittherapie .....  | 141        |
| I.3.1. Allgemeines zur NMOSD-Immuntherapie .....   | 141        |
| I.3.2. Azathioprin .....   | 142        |
| I.3.3. Mycophenolat Mofetil.....   | 142        |
| I.3.4. Rituximab.....  | 143        |
| I.3.5. Eculizumab.....   | 145        |
| I.3.6. Andere Therapien/therapierefraktäre NMOSD .....                                   | 146        |
| I.3.7. Ungeeignete Therapien bei NMOSD .....   | 147        |
| I.3.8. Dauer der Immuntherapien bei NMOSD .....  | 148        |
| II. MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen .....   | 148        |
| I.1. MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen - Diagnose, Differentialdiagnose,<br>Prognose..... | 148        |
| I.2. Therapie bei MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen .....                                | 149        |
| III. Anhang .....  | 151        |
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>   | <b>157</b> |
| <b>Literatur .....</b>   | <b>158</b> |

## **Einführung**

### **I. Begründung für die Notwendigkeit einer Leitlinie**

Die Multiple Sklerose (MS) ist - einschließlich ihrer seltenen Variante Neuromyelitis Optica Spektrum Erkrankungen (NMOSD) und den MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen - mit mehr als 250.000 Erkrankten in Deutschland die häufigste chronische ZNS-Erkrankung junger Menschen. Eine regelmäßige Aktualisierung der 2012 erarbeiteten S2e-Leitlinie ist notwendig, um der intensiven Forschung und Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten Rechnung zu tragen und eine zeitgerechte Versorgung von MS- und NMOSD-Patienten zu gewährleisten.

### **II. Ziele der Leitlinie**

Ziel dieser Leitlinie ist die moderne Diagnostik der Erkrankung unter Verwendung der neuesten Diagnosekriterien zu ermöglichen, den aktuellen Stand der Immuntherapie und symptomatischen Therapie der MS und deren seltenen Varianten NMOSD und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen wiederzugeben. Zudem sollen die Indikation studienreprobter sowie neu zugelassener MS-Immuntherapien und die Sicherheitsrisiken moderner MS-Therapien dargestellt werden. Die Leitlinie bezieht sich sowohl auf moderne Therapieoptionen der MS und NMOSD als auch auf die Behandlung von MS in besonderen Lebenssituationen wie Schwangerschaft, Jugend und fortgeschrittenem Alter.

### **III. Patientenzielgruppe**

Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom, Patienten mit schubförmigen und progredienten Verlauf (auch Kinder/Jugendliche und Ältere), Patienten mit Neuromyelitis Optica Spektrum Erkrankungen, Patienten mit MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen.

### **IV. Versorgungsbereich**

Die Leitlinie soll für alle Bereiche der MS-/NMOSD-Versorgung (ambulant, §116 Versorgung, tagesklinisch, stationär) gelten und sich von der Frühdiagnose über Schub-, Immuntherapie und symptomatische Therapie erstrecken.

### **V. Adressaten der Leitlinie**

Neurologen und Nervenärzte, Gynäkologen und Physiotherapeuten, die MS- und NMOSD-Patienten im niedergelassenen Sektor, im Klinikbereich oder in Rehabilitationseinrichtungen betreuen.

### **VI. Was ist neu?**

- Die 2020 veröffentlichte, vollständig überarbeitete und erweiterte Leitlinie ist erstmals eine S2k-Leitlinie, die unter Beteiligung der deutschsprachigen Fachgesellschaften für Neurologie, der Deutschen Fachgesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, von Vertretern aus dem Bereich Physiotherapie und Rehabilitation sowie Patientenvertretern entstanden ist. Die Auswahl der Autoren erfolgte unter strenger Beachtung der Vorgaben zu Interessenkonflikten der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) e. V. Der Leitlinien-Kommission gehörten insgesamt 23 Mitglieder an; die insgesamt 221 Empfehlungen und Statements wurden zwischen Juni 2018 und August 2020 in vier Kommissionssitzungen und 18 online-gestützten Delphi-Abstimmungen verabschiedet. Alle Statements und Empfehlungen beruhen auf der zum Stichtag 31.05.2020 verfügbaren Evidenz. Auch die europäischen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der multiplen Sklerose wurden berücksichtigt.

- Als wesentliche Weiterentwicklung dieser S2k-Leitlinie wurde in einem ersten Schritt die verfügbare Evidenz zusammengefasst und bewertet und auf dieser Grundlage in einem zweiten Schritt konkrete Handlungsempfehlungen von den beteiligten Interessensvertretern konsentiert.
- Die Leitlinie ist in fünf Abschnitte gegliedert, die die Grundprinzipien der Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose, der Neuromyelitis Optica Spektrum Erkrankungen (NMOSD) und der MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen beschreiben.
- Neben der immunmodulatorischen medikamentösen Therapie der Multiplen Sklerose erhält auch die symptomatische Therapie der MS in einem eigenen Abschnitt einen breiten Raum. Außerdem werden erstmals Empfehlungen zu besonderen Patientengruppen und Behandlungssituationen (Schwangerschaft und Stillzeit, Ältere/Jugendliche) gegeben.
- Eine neue Einteilung der MS-Immuntherapeutika in drei Wirksamkeitskategorien löst das bisherige Stufenschema der MS-Therapie ab. Die Kategorisierung orientiert sich an der in den jeweiligen Zulassungsstudien beobachteten Schubratenreduktion. Die Kommission ist sich dabei bewusst, dass dieses Kriterium bezüglich der Aussagekraft für den individuellen Krankheitsverlauf Einschränkungen hat – ein besseres und standardisiert erfasstes Kriterium steht jedoch ansonsten nicht zur Verfügung.
- Als wesentliche Neuerung schlägt diese Leitlinie für die einzelnen Wirksamkeitskategorien Einstiegs-, Wechsel- und Ausstiegsszenarien vor. Die Leitlinie gibt konkrete Empfehlungen, ob und wann welche immunmodulatorische Therapie zu empfehlen ist.
- Als mutmaßlich eigenständiges Krankheitsbild wurde die Diagnose und Therapie von MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen in dieser Leitlinie ergänzt.
- Seit 2018 konnten eine Reihe von Therapie-Neuzulassungen das Behandlungsspektrum für verschiedene MS-Patientengruppen erweitern: So ist Fingolimod, ein Sphingosin-1-phosphat-Rezeptormodulator, seit Dezember 2018 nun auch für die Behandlung von Jugendlichen sowie von Kindern ab zehn Jahren mit hochaktiven schubförmigen MS-Verlaufsformen zugelassen, die zuvor nur Off-label behandelt werden konnten. Seit Januar 2020 steht mit Siponimod, ebenfalls ein S1P-Rezeptormodulator, eine neue Therapieoption für Patienten mit sekundär progrediente MS mit aktivem oder hochaktivem Krankheitsverlauf, nachgewiesen durch Schübe und MRT-Aktivität, zur Verfügung. Als dritter S1P-Rezeptormodulator wurde im Mai 2020 Ozanimod zur Behandlung der aktiven schubförmig-remittierenden MS zugelassen. Als erste Therapie zur Behandlung der frühen primär-progredienten MS erhielt im Februar 2018 Ocrelizumab die Marktzulassung, von der insbesondere jüngere Patienten (< 55 Jahre) profitieren.
- Für den monoklonalen Antikörper Alemtuzumab hat die Europäische Arzneimittel Behörde (EMA) im Dezember 2019 die Indikation hingegen eingeschränkt, nachdem mehrere schwere immunvermittelte Nebenwirkungen und schwere, zum Teil tödlich verlaufende infusionsassoziierte Herz- und Lungenschäden aufgetreten sind.
- Eculizumab, ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, ist seit August 2019 zur Therapie der Aquaporin-4-Antikörper (AQP4-Ak)-positiven (NMOSD) mit aktivem schubförmigem Krankheitsverlauf zugelassen.

### **Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick**

- Die Diagnose der MS wurde durch die Revision der McDonald Kriterien erneut vereinfacht und erleichtert.
- Die große Zahl von Immuntherapeutika erlaubt nun eine an den Krankheitsverlauf und das individuelle Risikoprofil angepasste Therapie der RRMS.
- Mit den CD20 Antikörpern stehen erstmals Medikamente zur Behandlung einer Untergruppe von Patienten mit PPMS zur Verfügung.
- Die Behandlungsmöglichkeiten bei NMOSD werden durch neue Immuntherapeutika erweitert.
- Die MOG-Antikörper-assoziierten Erkrankungen werden als neue Krankheitsentität gesehen.

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

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

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

Anmerkung: Zur Vereinfachung der Lesbarkeit wurde bei Patienten, Berufsbezeichnungen etc., die grammatisch maskuline Form gewählt. Tatsächlich ist damit jedoch immer die männliche/weibliche/diverse Personenbezeichnung gemeint.

## **A Multiple Sklerose: Diagnose – Schubtherapie – Immuntherapie**

### **I. Diagnose, Differentialdiagnose, Prognose**

#### **I.1. Definition und Epidemiologie**

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

In der Regel beginnt die Erkrankung zwischen dem 20. und 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 2 Millionen Menschen an einer MS erkrankt (Browne et al. 2014). Gemäß aktuellen epidemiologischen Daten aus der vertragsärztlichen Versorgung litten in Deutschland 2015 ca. 220.000 bis 230.000 Menschen an MS, und jedes Jahr wird die Erkrankung bei 16 bis 18 pro 100.000 Versicherten neu diagnostiziert (Daltrozzo et al. 2018; Holstiege et al. 2017). Dabei war in den letzten Jahren eine deutliche Zunahme der Krankheitsprävalenz zu beobachten - für das Jahr 1997 wurde diese noch auf etwa 120.000 Betroffene in Deutschland geschätzt (Hein et al. 2000). Eine aktuelle Untersuchung an Versorgungsdaten aus Bayern prognostiziert auch für die kommenden Jahrzehnte weiter steigende Prävalenzen (Daltrozzo et al. 2018). Inwieweit diesem Anstieg eine tatsächliche Zunahme der Erkrankungen zugrunde liegt oder neue diagnostische Kriterien, die eine frühere Diagnose erlauben, ist unklar.

## I.2. Diagnose

Für die Diagnose einer MS sind klinische Symptome und der Nachweis einer zeitlichen (DIS) und räumlichen Dissemination (DIT) von Läsionen im ZNS notwendig. Voraussetzung für die Diagnose einer MS ist das Fehlen einer besseren Erklärung für die Symptome bzw. paraklinischen Befunde.

Seit 2001 wird die Diagnose der MS nach den sogenannten McDonald-Kriterien (siehe Abbildung 1) gestellt, die es erlauben, die Diagnose einer MS nicht nur rein klinisch, sondern auch mit Hilfe paraklinischer Befunde ausreichend sicher stellen zu können. Dabei stehen MRT-Kriterien im Vordergrund, die geeignet sind, bereits nach einem ersten klinischen Ereignis sowohl die räumliche als auch die zeitliche Dissemination feststellen zu können. Diese MRT-Kriterien sind mehrfach überarbeitet und vereinfacht worden. Seit der letzten Überarbeitung der McDonald Kriterien 2017 (Thompson et al. 2018) kann der Nachweis von liquorspezifischen oligoklonalen Banden den kernspintomographischen Nachweis der zeitlichen Dissemination ersetzen (siehe Abbildung 1).

## I.3. Verlaufsformen

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

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

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

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

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

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

Die Einteilung der MS-Verlaufsformen wurde zuletzt 2013 überarbeitet (Lublin et al. 2014). Die bis dahin noch bestehende, wegen einer unscharfen Definition jedoch kaum oder nur missverständlich gebräuchliche Kategorie einer sogenannten progredient schubförmigen MS (PRMS) (Lublin et al. 2016) wurde abgeschafft gestrichen und auch die übrigen Verlaufsformen durch die Beschreibung von „Aktivität“ und „Progression“ weiter differenziert. Daraus ergeben sich neben dem klinisch isolierten Syndrom (KIS) die folgenden Verlaufstypen:

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

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

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

Eine weitere Kategorie ist das radiologisch-isolierte Syndrom (RIS), bei dem es sich per definitionem nicht um eine Form der MS handelt. Es ist charakterisiert durch inzidentelle MRT-Befunde, die mit einer MS vereinbar sind, ohne dass klinisch oder anamnestisch MS typische Symptome vorliegen. Nach Okuda (Okuda et al. 2009) werden zur Diagnose ovale, scharf umschriebene homogene T2-hyperintense Läsionen mit einem Durchmesser von mindestens 3 mm, die mindestens drei von vier Barkhof-Kriterien ( $\geq 1$  KM-aufnehmende Läsion oder  $\geq 9$  T2-hyperintense Läsionen;  $\geq 1$  infratentorielle Läsion;  $\geq 1$  juxtakortikale Läsion;  $\geq 3$  periventrikuläre Läsionen) erfüllen, gefordert (siehe Empfehlung A1).

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

#### **I.4. Prognose**

Zur Frage der Prognose werden auch heute noch häufig Kohortenstudien aus den 1980er Jahren herangezogen. In diesen Untersuchungen haben etwa 50% aller Patienten nach 15 Jahren einen Behinderungsgrad (EDSS) von mind. 6,0 erreicht, und es haben etwa 50% aller RRMS-Patienten nach einem Krankheitsverlauf von ca. 20 Jahren eine SPMS entwickelt (Confavreux et al. 1980; Weinshenker et al. 1989). Neuere Kohortenuntersuchungen aus den 2010er Jahren geben jedoch belastbare Hinweise auf eine inzwischen deutlich bessere Prognose (Bsteh et al. 2016) (Cree et al. 2016; Tintore et al. 2015). Laut diesen Studien erreichen zum Beispiel nur zwischen 5-10% aller Patienten einen EDSS von 6,0 nach zehn bzw. 16 Jahren (ebenda). Auch die alterskorrigierte MS-bedingte Mortalität ist in Deutschland zwischen 1990 und 2016 gesunken (GBD 2016).

Die Ursachen für diese inzwischen bessere Prognose sind zum Teil, aber nicht ausschließlich in den verbesserten therapeutischen Möglichkeiten zu finden. Weitere Faktoren sind Verdünnungseffekte durch eine frühere und sensitivere Diagnosestellung und der davon möglicherweise unabhängige Umstand, dass die Krankheitsschwere der MS, gemessen an der jährlichen Schubrate unbehandelter Patienten, im Mittel in den letzten Jahren abgenommen hat. Insofern eignen sich diese pauschalen Richtzahlen zur Krankheitsprogression für die individuelle Patientenberatung nicht.

Dies ist auch bei prognostischen Faktoren zu beachten. Die Zeit bis zum Erreichen eines EDSS von 4 ist als prognostisch relevant beschrieben. Als prognostisch ungünstige demographische Faktoren haben sich in vielen Untersuchungen das männliche Geschlecht und ein späterer Krankheitsbeginn gezeigt; ein polysymptomatischer Krankheitsbeginn, motorische, zerebelläre oder Sphinktersymptome sowie inkomplett remittierende Schübe und ein progredienter Verlauf gelten ebenfalls als ungünstig (Bergamaschi 2006, Le et al. 2020, Malpas et al. 2020). Ganz aktuelle Untersuchungen an großen Kohorten von Patienten mit einem KIS zeigen zudem, dass die in der MRT zum Zeitpunkt der Diagnose festzustellende Läsionslast und die Zunahme an Läsionen in der frühen Krankheitsphase mit dem EDSS korrelieren (Chung et al. 2020; Tintore et al. 2019).

## I.5. Differentialdiagnosen

Die aktuellen McDonald Kriterien (Thompson et al. 2018) erlauben es, die Diagnose einer MS früh zu stellen. Die zugrunde liegenden MRT-Befunde sind aber nicht krankheitsspezifisch, und mit der zunehmenden Vereinfachung der geforderten MRT-Befunde ist eine ansteigende Zahl falsch positiver Diagnosen zu erwarten. Eine Standardisierung der MRT-Bildgebung kann hier Abhilfe schaffen (Lukas et al. 2015; Rovira et al. 2015). Um die Spezifität der Diagnose zu gewährleisten, müssen außerdem mögliche Differentialdiagnosen der MS entweder klinisch *per se* ausreichend unwahrscheinlich sein oder konsequent ausgeschlossen werden (Solomon et al. 2016) (Miller et al. 2008). Eine sorgfältige Anamnese und neurologische Untersuchung ist daher die Basis der diagnostischen Aufarbeitung - und die Liquoruntersuchung (Tumani et al. 2019) neben der MRT-Diagnostik ein wichtiger paraklinischer Befund.

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

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

**Empfehlung A2 (Konsens):** Außerdem kann die Bestimmung des Liquor-Serum Index für IgA und IgM nach Reiber und die Untersuchung auf eine intrathekale Bildung von Antikörpern gegen Masern-, Röteln- und Varizella Zoster Viren (MRZ-Reaktion) erwogen werden.

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

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

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

- Auffälligkeiten in der Liquordiagnostik: keine oligoklonalen Banden im Liquor; Pleozytose > 50 /  $\mu$ l, ausgeprägte Schrankenstörung, intrathekale IgA-Synthese: DD u. a. virale oder bakterielle Infektionen; andere (systemische) Autoimmunerkrankungen (siehe auch NMOSD Kapitel); 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. andere demyelinisierende oder granulomatöse Erkrankungen, virale Enzephalitiden, leukodystrophe/neurogenetische Erkrankungen, degenerative ZNS-Erkrankungen, nutritiv-toxische Erkrankungen, Meningeosis.

- 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. andere entzündliche Erkrankungen, vaskuläre Erkrankungen, Tumore.
- Topologische Auffälligkeiten: beidseitige Optikusneuritis, langstreckige Myelitis, Hirnstammsyndrome: DD z. B. andere entzündliche Erkrankungen (z. B. NMOSD), vaskuläre / toxische / infektiöse Erkrankungen.

## II. MS-Schubtherapie

### II.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 oder nicht durch eine anderweitige physische oder organische Ursache hervorgerufen sind.

Dazu können auch atypische Präsentationen wie neuropsychiatrische Symptome gehören, isolierte schwere Fatigue, epileptische Anfälle, Kopfschmerzen etc. Einzelne, wenige Sekunden oder Minuten andauernde paroxysmale Episoden (wie z. B. tonische Spasmen, Trigeminusneuralgie) werden definitionsgemäß nicht als Schub eingeordnet. Multiple Episoden dieser Art über eine Dauer von mehr als 24 Stunden können jedoch als Schub angesehen werden. .

### II.2. Therapie des MS-Schubs

#### II.2.1. Therapie mit Glukokortikosteroiden

Die Behandlung des MS-Schubs mit Methylprednisolon (MP) gilt als etablierter Therapiestandard (Grauer et al. 2001; Wiendl et al. 2008), auch wenn hierfür nur wenige aussagekräftige Studien vorliegen. 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). Sechs Studien zwischen 1961 und 1998 erfüllten diese Kriterien. Insgesamt wurden 377 Patienten (199 Verum, 178 Plazebo) randomisiert. In 4 Studien wurde Methylprednisolon (MP) (140 Patienten) und in 2 Studien ACTH (237 Patienten) untersucht. MP und ACTH wirkten sich günstig auf eine Besserung von Schüben innerhalb der ersten fünf Behandlungswochen aus.

Nicht belegt werden konnte, dass neue Schübe oder eine Zunahme der Langzeitbehinderung verhindert werden. Indirekte Vergleiche fanden eine bessere Wirkung von MP als ACTH.

Der Abstand (weniger oder mehr als zwei Wochen) zwischen Schubbeginn und Randomisierung war nicht prädiktiv für das Ansprechen.

In einer größeren Studie bei Patienten mit Optikusneuritis als möglicher Erstmanifestation einer MS wurde der Effekt einer hochdosierten GKS-Therapie gegenüber einer niedriger dosierten oralen Therapie und Plazebo untersucht; nur 6 % der Patienten hatten bereits die Diagnose einer MS (Beck et al. 1992). Die Erholung der primären Endpunkte Kontrastsehen und Gesichtsfeld sowie des Visus (sekundärer Endpunkt) verlief in der Hochdosis-Gruppe schneller als in der Plazebo-Gruppe (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 hochdosiert behandelten Patientengruppe waren aber besser.

Das Risiko, eine definitive MS zu entwickeln, war bei Patienten mit hochdosierter GKS Therapie im Vergleich zu einer niedrig dosierten oder Plazebo-Therapie 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; The Optic Neuritis Study Group 1997).

#### Die Wahl des GKS-Präparates

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 1) verwendete GKS-Wirkstoff war Methylprednisolon, vergleichende Studien zu verschiedenen Wirkstoffen bei der Therapie von Schüben existieren nicht.

**Empfehlung A4 (Konsens):** Die Indikation zur Schubtherapie mittels 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 hochdosierten GKS-Therapie, Komorbiditäten und relativen Kontraindikationen gestellt werden. Therapiestandard ist primär die hochdosierte GKS-Behandlung.

**Empfehlung A5 (Konsens):** Eine GKS-Therapie sollte möglichst bald nach Beginn der klinischen Symptomatik mit Methylprednisolon (MP) in einer Dosis von 500 -1000 mg/Tag über 3-5 Tage begonnen werden.

Zur Frage, ob Dosierungen größer als 1 g MP täglich wirksamer sind oder ob eine höher dosierte Therapie nach Versagen einer Standarddosis einen zusätzlichen Nutzen bringt, gibt es keine ausreichende Evidenz (siehe Tabelle).

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

#### Nebenwirkungen

In der Optikusneuritis-Studie waren bei den mit GKS behandelten Patienten folgende Nebenwirkungen signifikant häufiger: Schlafstörungen, leichte Stimmungsänderungen, Magenverstimmungen, Gesichtsrötung, Gewichtszunahme (Beck et al. 1992). Bei oral mit GKS behandelten Patienten zeigte eine Cochrane-Analyse mehr Geschmackstörungen (oral 26/45, i.v. 15/44 Patienten) und einen Trend zu mehr Stimmungsschwankungen (oral 13/24, i.v. 7/24) (Burton et al. 2012), die Studie von Le Page et al. mehr Schlafstörungen (oral 77/100, i.v. 63/99) (Le Page et al. 2015). Weitere Nebenwirkungen von GKS und daraus resultierende Kontraindikationen für eine GKS-Therapie sind dem Qualitätshandbuch des KKNMS (Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose, 2020) zu entnehmen.

### Orale versus intravenöse Therapie

Eine Cochrane-Analyse aus dem Jahr 2012 konnte in den fünf berücksichtigten Studien (215 Patienten) hinsichtlich klinischer (Schubrückbildung nach vier Wochen) und radiologischer (Kontrastmittel-Aufnahme) 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 1 aufgeführt. Auch in diesen Studien fand sich kein Vorteil einer i.v. gegenüber einer oralen Gabe. Sicherheit und Verträglichkeit waren vergleichbar. Anders als Methylprednisolon i.v. ist orales Methylprednisolon nicht speziell für die Schubtherapie bei MS zugelassen, jedoch für Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden bedürfen. Außerdem ist zu beachten, dass Methylprednisolon in Deutschland als zugelassene Fertigarznei nur in einer maximalen Dosis von 40 mg/Tablette erhältlich ist.

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

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

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

### Praktische Aspekte in der Durchführung

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

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

**Empfehlung A9 (Konsens):**

- 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.
- Die Patienten sollen über mögliche Nebenwirkungen aufgeklärt werden.
- Ob Hochdosis-GKS im ambulanten oder stationären Setting gegeben werden, sollte in Abhängigkeit von der Schubschwere, den Komorbiditäten und der Verträglichkeit früherer Therapien entschieden werden.

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

### Bewertung des Therapieeffektes / Eskalation der Therapie

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

**Empfehlung A11 (starker Konsens):** Für die Eskalation der Schubtherapie kann eine erneute hochdosierte MP-Therapie mit bis zu 2 g / Tag 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 PE/IA erwogen werden.

### II.2.2. Plasmapherese/Immunadsorption

Als Therapieeskalation einer auf GKS nicht ausreichend ansprechenden Schubsymptomatik hat sich die Apherese-Therapie mittels Plasmapherese (PE) bzw. Immunadsorption (IA) etabliert, ohne dass solide kontrollierte Studiendaten vorliegen. Zu deren Wirksamkeit existieren vor allem retrospektive Kohortenstudien. Die publizierten Ansprechraten von bis zu über 70% (Ehler et al. 2015; Trebst et al. 2009) müssen aufgrund der fehlenden kontrollierten Studien hierzu mit Vorsicht interpretiert werden. Die bisher publizierten Klasse I-Evidenz-Studien sind wegen der nur geringen Patientenzahlen mit zum Teil heterogenen Krankheitsbildern sowie der Begleittherapien nur wenig aussagefähig (Weiner et al. 1989) (Weinshenker et al. 1999). Es existiert keine Evidenz, ob eines der Verfahren (PE versus IA) überlegen ist, bei der überwiegenden Anzahl der retrospektiven Studien wurde die PE eingesetzt. Vorteil der IA ist, dass selektiv IgG entfernt werden kann und kein Fremdeiweiß substituiert werden muss.

Auch wenn ein früher Einsatz der PE/IA pathophysiologisch orientiert sinnvoll erscheint und in früheren retrospektiven Studien ein früher Therapiebeginn innerhalb von etwa sechs bis acht Wochen ein Prädiktor für einen positiven Effekt war (Keegan et al. 2002; Weinshenker et al. 1999) konnte eine klare Korrelation zwischen dem Zeitpunkt der Therapie ab Symptombeginn und Therapieansprechen in anderen Arbeiten nicht gezeigt werden (Correia et al. 2018) (Trebst et al. 2009) wobei methodische Aspekte (retrospektives Studiendesign, geringe Fallzahlen) die Aussagekraft einschränken. 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).

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

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

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

### III. Immuntherapie, Behandlungsschema und Therapieentscheidungen

#### III.1. Allgemeine Überlegungen zur Immuntherapie

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

Hinsichtlich des Einsatzes von Immuntherapeutika bei der MS ist weiterhin zu bedenken, dass alle zugelassenen Substanzen nur über einen Zeitraum von zwei bis drei Jahren im Rahmen randomisierter, Plazebo- oder mit aktiver Substanz kontrollierter Studien untersucht wurden. Allerdings deuten große Registerstudien, die für die meisten Substanzen vorliegen, darauf hin, dass Immuntherapeutika über diesen Zeitraum hinaus wirksam sind. Auch scheint es unter pathophysiologischen Aspekten plausibel, dass die konsequente Prävention entzündlicher Läsionen im ZNS positive Effekte auf den Langzeitverlauf hat. Weiterhin ist zu beachten, dass sich die Diagnosekriterien im Laufe der letzten zwei Jahrzehnte stark geändert haben, sodass die in vielen Studien untersuchten Patientenkollektive nicht mehr mit heutigen KIS- oder MS- Patientengruppen vergleichbar sind. Auch zeigte sich über die letzten Jahrzehnte, bei aller individuellen Variabilität der Krankheitsverläufe, eine zunehmend bessere Prognose für neu diagnostizierte KIS- und MS-Patienten, sodass Vergleiche mit historischen Patientenkollektiven kaum möglich sind. Leider fehlen bis heute verlässliche Marker zur individuellen Vorhersage des Langzeitverlaufs, auch wenn klinische, MRT- und Liquorparameter durchaus zur prognostischen Stratifizierung beitragen können (Tintore et al. 2015). Weiterhin fehlen bisher Prädiktoren für das individuelle Ansprechen auf eine spezifische Immuntherapie.

Vor dem Hintergrund des immer breiter werdenden Immuntherapie-Spektrums mit erwartbaren 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 (siehe Abschnitt „Begriffsdefinitionen“ unten) zusammengestellt.

*Das Dilemma der unzureichenden Definitionen der entzündlichen Aktivität*

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

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

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

Als Richtschnur für die behandelnden Neurologen, die betroffenen Patienten und gesundheitspolitische Entscheidungsgremien wie den Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) 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.

## III.2. Behandlungsschema und konkretes Vorgehen

### III.2.1. Ziel und Indikation

Die zur Verfügung stehenden Immuntherapeutika können die multiple Sklerose 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 langfristigen Verträglichkeit und Sicherheit) bzw. Belastungen. Vor diesem Hintergrund kommt die Kommission zu folgenden Empfehlungen:

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

**Empfehlung A15 (starker Konsens):** Beim Einsatz der Immuntherapeutika sollen neben den zu erwartenden Therapieeffekten immer auch Verträglichkeit, Sicherheit und schwerwiegende Nebenwirkungen / Komplikationen adressiert werden. Vor- und Nachteile einer Immuntherapie sollen mit dem Patienten ausführlich diskutiert werden.

### Therapieindikation bei KIS oder neurdiagnostizierter MS

Der Krankheitsverlauf der MS ist sehr variabel. Ein Teil der Patienten erlebt auch über längere Zeit einen eher milden Verlauf (geringe Krankheitsaktivität, wenige und milde Schubereignisse ohne relevante Beeinträchtigung körperlicher Funktionen).

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

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

**Empfehlung A17 (Konsens):** Bei einem ersten Schubereignis, bei dem die DIS und DIT Kriterien nicht erfüllt sind, d. h. die Diagnose eines KIS oder einer RRMS nicht zu stellen ist (z. B. isolierte Optikusneuritis, isolierte Myelitis), sollte eine immuntherapeutische Behandlung nur in Ausnahmefällen erfolgen.

### Therapieindikation beim RIS

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

In einer aktuellen multizentrischen großen RIS-Kohorte (n=451) entwickelten 51% der Patienten ein erstes klinisch-neurologisches 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 et al. 2019). Derzeit gibt es jedoch noch keine Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die einen Nutzen bzw. die Sicherheit und Verträglichkeit/Adhärenz einer langfristigen Primärprophylaxe mit Immuntherapeutika beim RIS belegen. Auch ist kein immuntherapeutisches Präparat für den Einsatz beim RIS zugelassen.

**Empfehlung A18 (Konsens):** Für die Diagnose eines RIS sollten die Barkhof-Kriterien angewandt werden.

**Empfehlung A19 (Konsens):** Selbst bei Verwendung der Barkhof MRT-Kriterien sollte bei Patienten mit neu diagnostiziertem RIS keine Immuntherapie begonnen werden. Bei Patienten mit radiologisch isoliertem Syndrom, bei denen OKBs im Liquor nachweisbar sind, und in MRT-Verlaufsuntersuchungen wiederholt MS-typische neue Läsionen nachweisbar sind, kann jedoch eine off-label Immuntherapie mit einer Substanz aus der Wirksamkeitskategorie 1 (siehe unten.) erwogen werden. Der Patient soll vor Beginn einer solchen Immuntherapie darüber aufgeklärt werden, dass keine Evidenz und keine Zulassung für den Einsatz von Immuntherapeutika beim RIS vorliegen.

### **III.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. Die innerhalb von zwei Jahren nachweisbare Krankheitsprogression ist gerade in der Frühphase der MS oder beim KIS nicht Ausdruck der sekundären Progression, sondern der durch Schubaktivität verursachten Behinderungszunahme.

Entsprechend kann für den Vergleich der Immuntherapeutika die Reduktion der Schubrate als primärer Parameter für eine Kategorisierung der Substanzen verwendet werden.

**Statement A20 (Konsens):** Anhand ihrer relativen Reduktion der entzündlichen Aktivität (Schubrate, MRT-Aktivität, schubbedingte Progression) lassen sich die Immuntherapeutika in drei Wirksamkeitskategorien unterscheiden.

**Empfehlung A21 (starker Konsens):** Nach den Effekten auf die Reduktion der Schubrate sollen die Immuntherapeutika in drei Kategorien eingeteilt werden (s.a. Abb. 2):

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

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

Vor dem Hintergrund zahlreich zur Verfügung stehender 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 A22 (Konsens):** Mitoxantron soll wegen seiner schlechten Studienlage und der hohen Toxizität nur als Reservemedikament für Ausnahmefälle eingesetzt werden. Azathioprin, das in seiner Wirksamkeit allenfalls der Wirksamkeitskategorie 1 zuzuordnen ist, sollte ebenfalls wegen der schlechten Studienlage nur in Ausnahmefällen zum Einsatz kommen, z. B. bei Patienten mit einer Zweiterkrankung, die mit dem Medikament gut behandelbar ist (z. B. Morbus Crohn, Myasthenia Gravis). Intravenöse Immunglobuline sollen bei Patienten nicht mehr angewendet werden<sup>†</sup>.

---

\* off-label

† Zur Anwendung in der Schwangerschaft siehe Kapitel „Schwangerschaft“.

### III.2.3. Therapieentscheidungen bei schubförmiger MS (RMS)

#### Therapiebeginn

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

**Empfehlung A24 (Konsens):** Bei unbehandelten Patienten mit RMS soll die Möglichkeit einer Immuntherapie mit dem Patienten besprochen werden, wenn

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

in einem Zeitraum von bis zu zwei vorausgegangenen Jahren nachweisbar war.

Junges Lebensalter, ein polysymptomatischer Beginn oder eine schlechte Rückbildung des Schubs, eine hohe Läsionslast, spinale oder infratentorielle Läsionen und eine quantitative intrathekale Immunglobulinsynthese (IgG, IgM) stellen Argumente für das Einleiten einer Immuntherapie nach dem ersten Schub dar.

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

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

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

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

**Statement A28 (Konsens):** Bei therapienaiven Patienten ist eine MS als *wahrscheinlich hochaktiv* einzustufen, wenn

- der Schub zu einem schweren alltagsrelevanten Defizit nach Ausschöpfen der Schubtherapie geführt hat
- und-  $\geq 10$  MS typische Läsionen<sup>‡</sup> mit mindestens einer Gadolinium-aufnehmenden MS typischen Läsion in der initialen MRT nachweisbar sind.

**Empfehlung A29 (Konsens):** In Einzelfällen kann der Beginn einer Immuntherapie mit Substanzen der Wirksamkeitskategorie 2 (Fingolimod, Cladribin, Ozanimod) und 3 (Natalizumab, CD20 Antikörper) auch bei therapienaiven Patienten erwogen werden, wenn ein *wahrscheinlich hochaktiver* Verlauf vorliegt\*.

#### 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 Gadoliniumhaltige Kontrastmittel im Gehirn ablagern können.

<sup>‡</sup> juxtakortikal/kortikal, periventrikulär, infratentoriell oder spinal, mind. 3mm Durchmesser

\* zu beachten: je nach Substanz kann es sich dabei um einen off-label use handeln.

Auch wenn die langfristigen Folgen dieser Ablagerungen bisher nicht bekannt sind, sollte der Informationsgewinn aus der Kontrastmittelgabe (selbst bei der Anwendung sogenannter zyklischer Kontrastmittel) mit einem daraus möglicherweise resultierenden Gesundheitsrisiko abgewogen werden (Lukas et al. 2016)

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

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

**Empfehlung A31 (starker Konsens):** Bei behandelten RMS Patienten sollten nach Einleiten der Therapie oder nach Wechsel des Medikaments regelmäßige (z. B. alle drei bis sechs Monate) klinische Kontrollen erfolgen. Zusätzlich sollten MRT-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; bei MRT-Kontrolluntersuchungen sollte kein Gadolinium geben werden.

Da die volle Wirksamkeit der Immuntherapeutika mehrheitlich erst nach Monaten einsetzt, stellt die Verlaufskontrolle im sechsten Monat nach Therapiebeginn den Ausgangsbefund für weitere Therapieentscheidungen dar.

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

- mindestens ein klinisch eindeutig objektivierbarer Schub *oder*
- ein klinischer Schub und  $\geq 1$  neue MS typische Läsion<sup>§</sup> in der MRT *oder*
- zu mindestens zwei Zeitpunkten  $\geq 1$  neue MS typische Läsion<sup>†</sup> in der MRT

in einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren nachweisbar sind.

**Empfehlung A33 (Konsens):** Bei Patienten, die unter einer Therapie mit Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 einen entzündlich *aktiven* Verlauf haben, soll, je nach Ausmaß der Krankheitsaktivität, ein Wechsel auf eine Substanz der Wirksamkeitskategorie 2 oder 3 erfolgen. Wie auch bei Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 sollen bei den Wirksamkeitskategorien 2 und 3 patientenspezifische individuelle Aspekte (u. a. Nebenwirkungen, Art der Applikation, Monitoring, Wirkdauer, Komorbiditäten) bei der Wahl des Medikaments berücksichtigt werden. Ein Wechsel innerhalb der Substanzen der Kategorie 1 oder auf ein höher dosiertes Beta-Interferon sollte nur erwogen werden, wenn patientenindividuelle Gründe gegen einen Wechsel in die Kategorie 2 / 3 sprechen.

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

**Empfehlung A34 (Konsens):** In der Wirksamkeitskategorie 2 sollte primär Fingolimod (unter Berücksichtigung der Steuerbarkeit und der Langzeitdaten) das Mittel der ersten Wahl sein.

Das Zytostatikum Cladribin ist wegen der sehr langen Wirkdauer, des Fehlens von Therapiekonzepten jenseits des dritten Behandlungsjahres und der bisher nicht vorhersehbaren Risiken beim Wechsel auf Substanzen der Wirksamkeitskategorie 3 als Mittel der zweiten Wahl einzustufen. Diese Einschätzung muss allerdings neu bewertet werden, wenn weitere Daten vorliegen.

<sup>§</sup> juxtakortikal/kortikal, periventrikulär, infratentoriell oder spinal, mind. 3mm Durchmesser

In der Wirksamkeitskategorie 3 stehen mehrere Substanzen zur Verfügung, deren Einsatz vom JCV-Antikörperstatus des Patienten maßgeblich beeinflusst wird.

**Empfehlung A35 (starker Konsens):** Zur Festlegung der Präferenz in Wirksamkeitskategorie 3 soll der JCV-Antikörperstatus vor Therapiebeginn bestimmt werden

**Empfehlung A36 (starker Konsens):** Bei JCV-Antikörper-negativen Patienten sollte Natalizumab unter Berücksichtigung der Steuerbarkeit und der Langzeitdaten in der Wirksamkeitskategorie 3 das Mittel der ersten Wahl sein.

Je nach Studie zeigen pro Jahr ca. 2-10% aller JCV-Antikörper-negativen Patienten unter Natalizumab eine Serokonversion und damit ein stark ansteigendes PML-Risiko.

**Empfehlung A37 (starker Konsens):** Bereits vor Beginn der Therapie mit Natalizumab soll der Patient über die Möglichkeit der Serokonversion und die Risiken im Kontext einer dann möglicherweise notwendigen Therapieumstellung aufgeklärt werden.

**Empfehlung A38 (starker Konsens):** Patienten mit negativem JCV-Antikörperstatus sollen regelmäßig klinisch, serologisch (Statuskontrolle alle sechs Monate) und in der cMRT (jährlich) überwacht werden.

**Empfehlung A39 (Konsens):** Nach JCV-Serokonversion (Index  $\geq 0,9$ ) soll eine zeitnahe Umstellung auf eine andere Substanz erfolgen. Bei einer Therapiedauer von unter 24 Monaten soll dies spätestens nach 24 Monaten Gesamttherapiedauer erfolgen. Bei JCV Serokonversion mit einem Index von  $< 0,9$  kann eine Weiterführung der Natalizumab Therapie auch über eine Gesamtdauer von mehr als 24 Monaten unter engmaschiger Kontrolle des JCV Antikörperindex erwogen werden, solange der Index unter 0,9 bleibt.

Wenn die Behandlung nach mehr als 24 Monaten trotz positivem Anti-JCV-Antikörper-Test und Abwägung von Behandlungsalternativen fortgeführt wird, sollen die cerebralen MRT-Kontrollen mindestens halbjährlich erfolgen.

**Empfehlung A40 (Konsens):** Eine Fortsetzung der Therapie mit Natalizumab nach JCV-Serokonversion (Index  $\geq 0,9$ ) mit einem verlängerten Dosierungsintervall, z. B. sechswöchentlich, sollte nicht erfolgen, da die Wirksamkeit dieses Dosierungsschemas und das PML-Risiko sich noch in Untersuchung befinden und aktuell hierzu keine Zulassung besteht. Die Therapieumstellungsoptionen sollen mit dem Patienten unter den in den vorgenannten Empfehlungen genannten Aspekten diskutiert werden.

**Empfehlung A41 (Konsens):** Als Mittel der zweiten Wahl sollten bei JCV-Antikörper-seronegativen Patienten in der Wirksamkeitskategorie 3 die CD20-Antikörper Ocrelizumab und Rituximab (off-label) eingesetzt werden.

Die inzwischen vorliegenden Langzeitsicherheitsdaten zu Rituximab und mit Einschränkungen zu Ocrelizumab deuten auf ein besseres Sicherheitsprofil dieser Substanzen im Vergleich zu Alemtuzumab und Natalizumab bei JCV-Antikörper positiven Patienten hin.

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

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

Alemtuzumab stellt erhebliche Anforderungen an das Monitoring während und in den 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.

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

**Empfehlung A45 (starker Konsens):** Alemtuzumab soll wegen der hohen Nebenwirkungsrate und den damit verbundenen Anforderungen an das Langzeit-Monitoring nur in Zentren eingesetzt werden, die über Erfahrung mit dem Medikament verfügen, die Möglichkeit der intensivmedizinischen Behandlung haben und das Langzeit-Monitoring sicherstellen können.

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

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

### III.2.4. Therapieentscheidungen bei primär progredienter MS

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

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

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

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

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

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

### III.2.5. Therapieentscheidungen bei sekundär progredienter MS

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

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

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

**Empfehlung A53 (Konsens):** Bei nicht therapierten Patienten mit *aktiver* SPMS in Form von Schüben kann der Einsatz von Siponimod, Beta-Interferonen, Cladribin und CD20-Antikörpern erwogen werden. Junges Lebensalter, kurze Krankheitsdauer, geringer Behinderungsgrad, überlagerte Schübe oder rasche Zunahme der Behinderung und der Nachweis von entzündlicher Aktivität in der MRT stellen Argumente für eine Immuntherapie dar.

**Empfehlung A54 (starker Konsens):** Ein Einsatz von Mitoxantron bei *aktiver* SPMS sollte nur noch in Ausnahmefällen (nachweisbare entzündliche Aktivität, nach Ausschöpfen anderer Therapiemöglichkeiten) erfolgen, da die Therapie mit dieser Substanz mit erheblichen Nebenwirkungen einhergeht. Ein Einsatz bei *nicht aktiver* SPMS sollte nicht erfolgen.

**Empfehlung A55 (starker Konsens):** Bei RMS Patienten, die unter einer laufenden Immuntherapie in eine SPMS konvertieren, soll die Immuntherapie überprüft werden.

**Empfehlung A56 (starker Konsens):** Bei Patienten, die unter einer Therapie mit Wirksamkeitskategorie 1 Medikamenten eine *nicht aktive* SPMS entwickeln, sollte die Therapie beendet werden.

**Empfehlung A57 (starker Konsens):** Bei Patienten, die unter einer Therapie mit Cladribin und Alemtuzumab eine *nicht aktive* SPMS entwickeln, sollte diese Therapie nicht fortgesetzt werden.

**Empfehlung A58 (Konsens):** Bei Patienten, die unter einer Therapie mit Fingolimod, Ozanimod oder Natalizumab eine SPMS entwickeln, kann eine Beendigung der Therapie erwogen werden. Insbesondere bei Natalizumab und Fingolimod soll hierbei die Gefahr eines Rebounds mit entsprechender klinischer Verschlechterung gegen die Risiken der Weiterführung der Therapie abgewogen werden.

**Empfehlung A59 (Konsens):** Bei nicht behandelten Patienten mit *nicht aktiver* SPMS sollte keine Immuntherapie eingeleitet werden. Im individuellen Falle kann jedoch, da Therapiealternativen fehlen, bei Patienten mit rascher Zunahme von Behinderung mit drohendem Verlust von Selbstständigkeit ein Therapieversuch, zunächst begrenzt auf zwei Jahre, mit einem CD20-Antikörper analog zur PPMS erwogen werden (off-label). Die fehlende Evidenz und die Risiken der Therapie sollten ausführlich mit dem Patienten besprochen werden.

### III.2.6. Therapiedauer und Therapieende

Leider fehlen ausreichend große kontrollierte prospektive Studien zur Beendigung von Immuntherapien. Dennoch ist davon auszugehen, dass mit zunehmendem Alter bzw. Dauer der Erkrankung die entzündliche Krankheitsaktivität eher zurückgeht und deshalb die Effekte der Immuntherapien abnehmen. Außerdem steigt unter vielen Immuntherapeutika mit zunehmendem Alter das Risiko für Nebenwirkungen (z. B. Infektionen).

Hinsichtlich der Beendigung einer Immuntherapie sind neben den Patienten, die in die sekundär progrediente Phase übertreten (siehe oben), zwei weitere Gruppen von Patienten zu unterscheiden:

**Empfehlung A60 (starker Konsens):** Bei Patienten, die vor Einleiten der Immuntherapie eine geringe Krankheitsaktivität aufwiesen und unter der bisherigen Therapie mit einem Medikament der Wirksamkeitskategorie 1 keine Krankheitsaktivität zeigen, kann bei entsprechendem Patientenwunsch nach einem Zeitraum von fünf Jahren eine Therapiepause erwogen werden.

Die zweite Gruppe sind Patienten, die aufgrund hoher Krankheitsaktivität vor Therapiebeginn oder unter Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 mit einer Substanz der Wirksamkeitskategorie 2 oder 3 behandelt werden oder wurden:

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

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

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

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

Beim Absetzen bzw. der Umstellung von Fingolimod und Natalizumab auf Alternativsubstanzen ist besondere Vorsicht geboten, da bei diesen Substanzen häufig ein frühes Wiederaufflammen von entzündlicher Aktivität beobachtet wurde. Dies ist auch für die neueren S1P-Modulatoren bisher nicht auszuschließen. Für CD20-Antikörper gibt es diesbezüglich noch keine ausreichende Datenlage.

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

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

Konsultations

## **IV. Anhang**

### **1. Appendix Begriffsdefinitionen zu klinischen Studien**

#### **Phasen klinischer Studien**

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

#### **Einschlusskriterien und Gruppengrößen**

In klinischen Studien zur Erprobung eines (neuen) Medikaments erfolgt anhand vordefinierter Ein- und Ausschlusskriterien eine Selektion von Patienten, die dann randomisiert den Untersuchungsarmen zugeteilt und beobachtet werden. Ziel sind möglichst homogene Patientengruppen, um den Einfluss von Störgrößen zu reduzieren und Unterschiede, die durch die Prüfmedikation bedingt sind, zwischen den Gruppen mit realistisch erreichbaren Patientenzahlen detektieren zu können. Die Varianz innerhalb der Gruppen und die Effektgröße bedingen die jeweils erforderlichen Patientenzahlen, wobei kleine Effekte und große interindividuelle Varianz jeweils große Gruppengrößen erfordern, um statistisch signifikante Effekte detektieren zu können. Erforderliche Patientenzahlen werden mit Hilfe einer sog. Power-Analyse bestimmt. Im Falle der MS sind die Effektstärken oft gering und die erforderlichen Patientenzahlen oft groß. Dies bedeutet auch, dass aufgrund definierter Einschluss- und Ausschlusskriterien bestimmte Patientengruppen in der Erprobungsphase nicht mit der Substanz behandelt werden. Dies kann zum Beispiel für Vorbehandlungen, Begleiterkrankungen (z. B. Malignome) und besondere Patientengruppen (z. B. Kinder, Schwangere, ältere Menschen) gelten. Auch Fragen zu Vortherapien und Therapiewechsel werden in Zulassungsstudien oft nur sehr eingeschränkt adressiert. Entsprechend können Ergebnisse aus Zulassungsstudien begrenzt Fragen zur Anwendung im späteren klinischen Alltag beantworten. Die Beurteilung eines Medikaments für spezielle klinische Situationen, z. B. für (hoch-)aktive Erkrankungsverläufe, ist zumeist nicht Gegenstand der entsprechenden Zulassungsstudien, sondern kann daraus bestenfalls abgeschätzt werden.

#### **Rekrutierungs-Bias in klinischen Studien**

Patienten in klinischen Studien sind in verschiedener Hinsicht nicht repräsentativ für Patienten in der klinischen Routine. Hier spielt unter anderem eine Selektions- oder Rekrutierungs-Verzerrung (engl.: selection bias/recruiting bias) eine Rolle. So werden in klinischen Studien aus verschiedenen Gründen zumeist eng definierte Kriterien für die einschließbaren Patienten festgelegt, z. B. wenige Komorbiditäten, nur bestimmte Vortherapien. In klinischen Studien zur Therapie der MS werden Einschlusskriterien üblicherweise so gewählt, dass MS-Patienten mit hoher entzündlich bedingter Krankheitsaktivität überrepräsentativ häufig eingeschlossen werden.

Unter anderem werden meist ein Höchstalter (junge MS-Patienten zeigen höhere Entzündungsaktivität), eine Mindest-Schubrate vor Studieneinschluss (z. B. mind. ein Schub im vorangegangenen Jahr), ein Nachweis bestehender MRT-Aktivität als Einschlusskriterien festgelegt. MS-Patienten in der klinischen Routine zeigen daher möglicherweise weniger Entzündungsaktivität als in den zugrundeliegenden Zulassungsstudien. Dies schränkt die Übertragbarkeit auf den klinischen Alltag teilweise ein.

### **Primäre versus sekundäre Endpunkte**

Als primärer Endpunkt wird in klinischen Studien das primäre (erstrangige) Ziel der Studie bezeichnet, welches vor Durchführung derselben festgesetzt sein muss. Am primären Endpunkt wird festgestellt, ob die Behandlung wirksam war. Werden in einer Studie mehrere Endpunkte untersucht, muss vor Studienbeginn ein Endpunkt als primärer Endpunkt ausgewählt werden. Im Idealfall ist das diejenige Zielgröße, die für die Patienten am relevantesten ist (z. B. jährliche Schubrate). Für diesen primären Endpunkt erfolgt die Fallzahlberechnung und die Ergebnisse dieses Endpunkts werden mit Hilfe eines statistischen Tests auf Signifikanz untersucht. Nur wenn sich der primäre Endpunkt signifikant zwischen der Gruppe mit Prüfsubstanz und der Kontrollgruppe unterscheidet, kann von einem Wirksamkeitsnachweis gesprochen werden. Signifikanz im statistischen Sinne sagt dabei nichts über die Größenordnung oder die klinische Relevanz des Wirksamkeitsunterschieds zwischen Prüf- und Kontrollgruppe aus. Statistische Signifikanz drückt letztlich die Wahrscheinlichkeit aus mit der die Beobachtung auch zufällig hätte gemacht werden können. Oft wird zusätzlich eine Vielzahl sekundärer Endpunkte festgelegt, die zwar weitere Fragestellungen explorativ beantworten können, auf denen aus statistischen Gründen jedoch keine Aussage bezüglich Wirksamkeit einer Therapie basiert werden kann.

### **Subgruppenanalysen**

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

### **Studiendauer**

Die Dauer zulassungsrelevanter Studien ist begrenzt und umfasst üblicherweise Zeiträume um zwei Jahre. Dies birgt verschiedene zu bedenkende Aspekte: für Studien bei progressiven MS-Verlaufsformen ist diese Zeit möglicherweise zu kurz, um Unterschiede zu detektieren (Ontaneda et al. 2015). Oft werden zur Umgehung dieses Problems paraklinische Surrogatparameter als Endpunkte gewählt, deren Bedeutung für die Bewertung von Substanzen auf klinische Therapieeffekte unklar ist. Andererseits ist die begrenzte Studiendauer aus Sicherheitsaspekten zu bedenken. Das Auftreten seltener Nebenwirkungen kann innerhalb dieser Zeit bei gleichzeitig begrenzter Patientenzahl innerhalb des Studiensettings letztlich nicht abschließend bewertet werden. Im Falle des Auftretens einer potenziellen Komplikation gilt gleiches aber auch für die Frage einer möglichen kausalen Assoziation zu der Substanz.

Umso relevanter ist insbesondere für Sicherheitsdaten zu Therapeutika eine methodisch saubere, unabhängige Beobachtung nach Zulassung, bei denen Patientenkollektive therapiert werden, die 1) nicht dem limitierten Studienkollektiv entsprechen und 2) ggf. deutlich länger unter Therapie stehen (Berlin et al. 2008).

### **Klinische Studienendpunkte**

#### *Schubrate pro Jahr*

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

#### *Relative und absolute Risikoreduktion*

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

#### *Expanded Disability Status Scale (EDSS)*

Der Expanded Disability Status Scale (EDSS) misst den Grad der körperlichen Behinderung basierend auf einer neurologischen Untersuchung von sieben funktionellen Systemen sowie der Gehfähigkeit auf einer Skala von 0.0 (keine) bis 10.0 (Tod als Folge MS). Durch den EDSS wird in Studien auch oft die Behinderungsprogression gemessen (s. unten) (Kurtzke et al. 1983). In EDSS-Bereichen <4.0 hat der EDSS eine schlechte Reliabilität. In Bereichen >4.0 dominiert die Gehstrecke den EDSS und er entwickelt sich häufig sprunghaft. Bestimmte Aspekte der Behinderung wie z. B. Feinmotorik, Fatigue, Depression oder Kognition sind unterrepräsentiert. Die formal erforderliche Messung der Gehstrecke wird im klinischen Alltag selten durchgeführt. Anamnestische Angaben sind nicht zuverlässig.

#### *Bestätigte Behinderungsprogression*

Eine bestätigte Behinderungsprogression (engl.: *confirmed disability progression* (CDP)) liegt vor, wenn über einen definierten Zeitraum (meist 12 oder 24 Wochen) der EDSS um einen definierten Wert zugenommen hat (Wiendl et al. 2015). In Studien wird dies oft mit einer irreversiblen Erkrankungsprogression gleichgesetzt. Die in Studien möglichen Beobachtungszeiträume sind jedoch für die Frage eines Übergangs in eine echte progressive Verlaufsform zu kurz (Kalincik et al. 2015) und vermischen schub-bedingte und progressions-bedingte Behinderung. Dies überschätzt Progressionsraten und überschätzt Therapieeffekte. Ferner gibt die CDP nicht das individuelle Ausmaß der Progression an und ist somit nur eingeschränkt auf den klinischen Alltag zu übertragen.

#### *MS Functional Composite*

Der Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) ist ein standardisierter und validierter Test zur Messung von Behinderung durch MS (Cutter et al. 1999), der aus drei Teilen zusammengesetzt ist: Nine-Hole Peg Test, Timed 25-Foot Walk, Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT).

Diese drei Komponenten messen Arm/Hand-Funktion, Beinfunktion und kognitive Funktion und können in einem Gesamtscore (dann genannt MSFC) integriert werden. Als primärer Studienendpunkt wird der MSFC nicht verwendet.

#### *Patient-reported outcomes*

In klinischen Studien werden vermehrt auch patientenbezogene Endpunkte erhoben (engl. *patient-reported outcomes* (PRO)). Solche PRO dienen der Erfassung von Aspekten der Lebensqualität und des Gesundheitszustands aus Patientensicht. Unter anderem werden allgemeine (z. B. SF-36) oder MS-spezifische Fragebögen (z. B. MSIS-29) (Riazi et al. 2003; Schäffler et al. 2013) verwendet. Solche PRO sind naturgemäß subjektiv, weniger gut kontrolliert und können durch nicht krankheits-spezifische Faktoren beeinflusst werden. Andererseits erlauben solche Parameter auch eine gewisse Quantifizierung von im EDSS nicht erfassten Befunden, z. B. Fatigue, Kognition. Die Erhebung von PRO wird durch elektronische Medien zunehmend vereinfacht (z. B. Online-Fragebögen, Apps etc.).

#### **Nicht-klinische Studienendpunkte - Surrogatparameter**

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

#### *MRT-Surrogatparameter der entzündlichen Krankheitsaktivität*

Die Erfassung der Krankheitsaktivität im MRT erfolgt üblicherweise über die Darstellung (1) neuer oder sich vergrößernder T2 Läsionen, (2) kontrastmittelaufnehmender Läsionen, und seltener auch (3) der Entwicklung von T1 black holes aus Läsionen. Die Ergebnisse müssen nicht mit klinischen Endpunkten übereinstimmen. Technische und klinische Aspekte können die Aussagekraft des MRT einschränken. Eine Standardisierung der MRT-Protokolle ist für die Vergleichbarkeit erforderlich. Die Frequenz neuer Läsionen im MRT nimmt mit zunehmendem Alter und mit zunehmender Krankheitsdauer ab. Insbesondere in höherem Alter sind mikrovaskuläre Läsionen mitunter schwer unterscheidbar von MS-bedingten Läsionen. Für Risikobedenken zur wiederholten Kontrastmittel-Applikation sei auf das Qualitätshandbuch des KKNMS (Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose, 2020) verwiesen.

#### *MRT-Surrogatparameter degenerativer Prozesse*

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

#### **Kombinierte Endpunkte**

##### *NEDA*

Der Endpunkt „Kein Hinweis auf Krankheitsaktivität“ (engl.: *no evidence of disease activity* (NEDA)), alternativ auch als Freiheit von Krankheitsaktivität bezeichnet (Havrdova et al. 2010; Rotstein et al. 2015), wird neuerdings zur Bewertung von Therapien angewendet.

NEDA liegt vor, wenn in einem definierten Zeitraum alle folgenden Punkte erreicht wurden: 1) Schubfreiheit, 2) keine Behinderungsprogression, 3) keine neuen T2/FLAIR- oder Gadolinium-aufnehmenden MRT-Läsionen (genannt: NEDA-3), und zusätzlich ggf. 4) keine über das erwartbare Altersmaß hinaus zunehmende Hirnatrophie im MRT (genannt: NEDA-4) (Kappos et al. 2016).

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

### **Welches Studiendesign ist optimal?**

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

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

Eine Diskussion um optimierte Studiendesigns wurde rezent insbesondere für die NMO-Spektrumerkrankungen angestoßen (Weinshenker et al. 2015; Cree et al. 2016). Es ist sicher auch zu bemerken, dass Studien für weitere relevante Bereiche der MS-Therapie u. a. aufgrund ökonomischer Aspekte weitgehend fehlen. Hierzu zählen zum Beispiel zuletzt experimentell untersuchte generische Medikamente mit möglichem Potential zur Modulation des Krankheitsverlaufs, Studien zur Beendigung oder Optimierung einer Immuntherapie, Studien in besonderen Patientengruppen (ältere Patienten, Kinder) sowie auch Studien zur symptomatischen Therapie (siehe gesondertes Kapitel dieser LL).

## 2. Abbildung McDonald-Kriterien 2017

### Kriterien für die Diagnose einer schubförmigen MS:

| Zahl der Schübe | Objektive Läsionen | zusätzlich erforderliche Kriterien                             |
|-----------------|--------------------|--|
| 2 oder mehr     | 2 oder mehr        | Keine  |
| 2 oder mehr     | 1                  | DIS: weiterer Schub mit objektiver Läsion <i>oder</i> DIS-MRT* |
| 1               | 2 oder mehr        | DIT: weiterer Schub <i>oder</i> DIT-MRT** <i>oder</i> OKB      |
| 1               | 1                  | DIS <i>und</i> DIT   |

DIS: räumliche Dissemination („Dissemination In Space“)  
 DIT: zeitliche Dissemination („Dissemination In Time“)  
 OKB: liquorspezifische oligoklonale Banden

\*DIS-MRT: mind. eine T2-hyperintense Läsion<sup>#</sup> in mind. 2 von 4 Arealen<sup>##</sup>:  
*periventrikulär, kortikal/juxtakortikal<sup>###</sup>, infratentoriell, spinal*

\*\*DIT-MRT: simultaner Nachweis KM-aufnehmender und nicht KM-aufnehmender Läsionen<sup>#</sup>  
*oder eine neue T2-hyperintense Läsion<sup>#</sup> in einem Folge-MRT*

<sup>#</sup>symptomatische und asymptomatische Läsionen zählen gleichermaßen  
<sup>##</sup>sogenannte Swanton-Kriterien (verwendet seit McDonald Kriterien 2010)  
<sup>###</sup>*juxtakortikal*: Läsion im Marklager, die den Kortex erreicht/berührt.

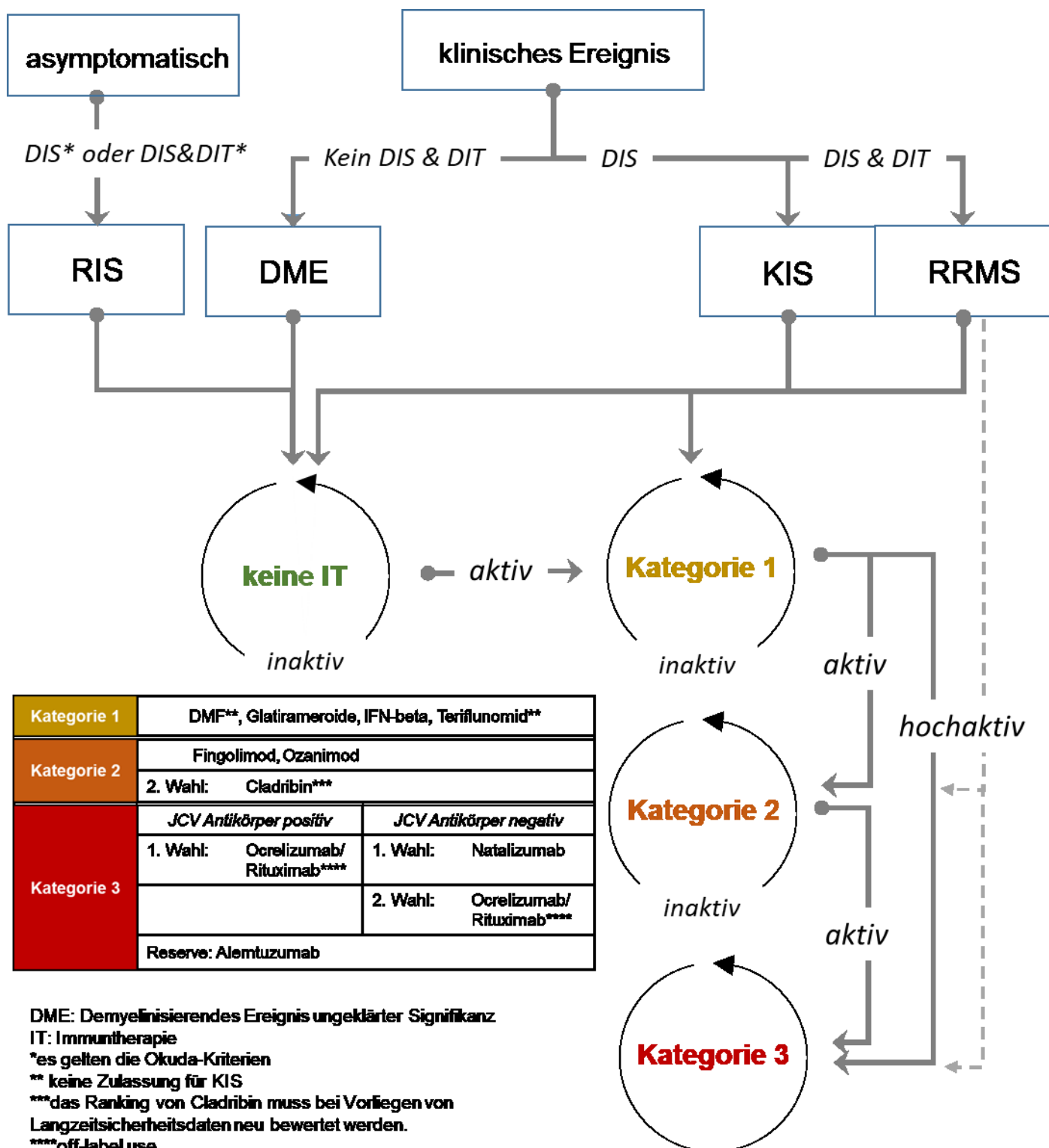
### Kriterien für die Diagnose einer primär-progredienten MS:

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

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

<sup>#</sup>symptomatische und asymptomatische Läsionen zählen gleichermaßen

### 3. Abbildung Therapiealgorithmus



## 4. Studientabelle Methylprednisolon

| Studie            | Design   | Patienten<br>zahl  | Patienten<br>Charakteristi<br>ka                                   | Intervention   | Zielparameter   | Ergebnis  | Qualität | Referenz     |
|-------------------|--|--|--|--|---|---|----------|--------------|
| Beck et al.       | Randomisiert, Verblindung für p.o., nicht i.v.-Therapie                  | 457; i.v. MP n=151, Prednison p.o. n=156, Plazebo n= 150 | Optikus-neuritis ≤ 8 d (6% mit MS-Diagnose bei Studienein-schluss) | MP 250 mg alle 6 h für 3 d, dann Prednison p.o. 1 mg/kg KG 11 d; Prednison p.o. 1 mg/kg KG 14 d; Plazebo (p.o. 11 d); Ausschleichen p.o. 3 d | Endpunkte: primär Gesichtsfeld, Kontrastempfindlichkeit, sekundär Visus, Farbsehen; Kontrollen u. a. d 4, d 15, Monat 6, 12 und dann jährlich   | MP versus Plazebo nach 6 Monaten: Gesichtsfeld (p=0,054), Kontrastempfindlichkeit (p=0,026) und Farbsehen (p=0,033) signifikant gebessert, nicht Visus (p=0,66); kein Unterschied zwischen p.o. Prednison versus Plazebo  | +++      | <sup>1</sup> |
| Oliveri et al.    | Randomisiert, doppelblind; 60 Tage                                       | 29; 2 g MP n=14, 0,5 g MP n=15                           | RRMS; Schub ≤ 2 Wochen, ≥1 Gd+-Läsion                              | i.v. MP 2 g/d 5 d versus 0.5 g/d an 5 d, aufgeteilt auf 2 Dosierungen (8 und 16 Uhr)   | Anzahl Gd+-Läsionen cranial und cervical, EDSS; Baseline, d 7, 15, 30 und 60  | innerhalb Therapie-Gruppen EDSS-Reduktion signifikant (p < 0.0001) bis d 60, Reduktion Gd+-Läsionen für MP 2 g/d signifikant bis d 60 (p=0,002), für MP 0.5 g/d bis d 30 (p=0,01); MP 2 g/d Reduktion Gd+-Läsionen versus 0.5 g/d nach d 30 (0,05) und d 60 (p=0,011), EDSS nicht signifikant | +++      | <sup>2</sup> |
| Ramo-Tello et al. | Doppelblind, randomisiert, Plazebo-kontrolliert, double-dummy; 12 Wochen | 49 (p.o. n=25 / i.v. n=24)                               | RRMS; Verschlechterung innerhalb 15 d                              | p.o. MP 1,25 g/d, 3 d (12 Kapseln à 100 mg und 1 Kapsel à 50 mg/d; Kapseln für Studie hergestellt); i.v. MP 1 g/d 3 d                        | Primärer Endpunkt Nicht-Unterlegenheit bzgl. EDSS-Verbesserung nach 4 Wochen, Zahl/Volumen aktiver u. neuer od. größen-progredienter T2-Läsionen nach 4 Wochen; erneute EDSS-Beurteilung nach 12 Wochen | Nicht Unterlegenheit p.o. MP versus i.v. MP nach 4 Wochen; keine Unterschiede bzgl. MRT-Parameter; kein Unterschied bzgl. EDSS nach 12 Wochen; NW ohne signifikante Unterschiede  | +++      | <sup>3</sup> |

|                |  |  |  |  |  |  |     |   |
|----------------|--|--|--|--|--|--|-----|---|
| Le Page et al. | Doppelblind, randomisiert, plazebo kontrolliert, double-dummy; 24 Wochen | 199 (p.o. n=100/ i.v. n=99)                        | RRMS; Verschlechterung innerhalb 15 d                                  | p.o. MP 1 g/d, 3 d (10 Kapseln à 100 mg/d; Kapseln für Studie hergestellt); i.v. MP 1 g/d, 3 d | Primärer Endpunkt Nicht-Unterlegenheit bzgl. Verbesserung um $\geq 1$ Punkt hinsichtlich des am meisten betroffenen FS nach 4 Wochen ohne erneute GKS-Therapie | Nicht Unterlegenheit p.o. MP versus i.v. MP nach 4 Wochen; NW bis d 24: Schlaflosigkeit bei p.o. MP häufiger | +++ | 4 |
| Morrow et al.  | einfachblind (Pat. nicht verblindet), randomisiert; 6 Monate             | 55 (p.o. n=22/ i.v. n=23; RRMS p.o. n=6, i.v. n=7) | Optikusneuritis innerhalb 14 d; bester korrigierter Visus $\leq 20/40$ | p.o. Prednison 1,25 g/d 3 d (25 Tabletten à 50 mg/d); i.v. MP 1 g/d, 3 d                       | Primärer Endpunkt: Verbesserung VEP P100-Latenz nach 6 Monaten   | Keine signifikanten Unterschiede; NW ohne signifikanten Unterschied  | ++  | 5 |

Qualität: ++ randomisiert, einfachblind, ; +++ doppelblind, randomisiert kontrolliert

Abkürzungen: d=Tag, Pat.= Patienten (m/w), EDSS=Expanded Disability Status Scale; FS=Functional System Score; i.v.=intravenös; MP=Methylprednisolon; NW=Nebenwirkungen; p.o.=per os; RRMS=relapsing-remitting MS

1. Beck R W, Cleary P A, Anderson M M et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. N Engl J Med, 1992. 326(9):581-588.
2. Oliveri R L, Valentino P, Russo C et al. Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS: a clinical and MRI study. Neurology, 1998. 50(6):1833-1836.
3. Ramo-Tello C, Grau-Lopez L, Tintore M et al. A randomized clinical trial of oral versus intravenous methylprednisolone for relapse of MS. Mult Scler, 2014. 20(6):717-725.
4. Le Page E, Veillard D, Laplaud D A et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. Lancet, 2015. 386(9997):974-981.
5. Morrow S A, Fraser J A, Day C et al. Effect of Treating Acute Optic Neuritis With Bioequivalent Oral versus Intravenous Corticosteroids: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol, 2018. 75(6): 690–696.

## B Immuntherapeutika und sonstige Therapien

### I. Beta-Interferone

#### Indikation nach Fachinformation:

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

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

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

#### Wirkmechanismus:

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

#### Wirksamkeit:

Interferon-beta 1b zeigte 1993 einen Effekt auf Schubratenreduktion und Verlangsamung der Progression bei schubförmiger MS (IFNB Multiple Sclerosis Study Group 1993). Diese Ergebnisse bestätigten sich in Studien mit Interferon- beta 1a Präparaten.

Ein Cochrane Review (Rice et al. 2001) schlussfolgert einen mäßigen Effekt über zwei Jahre Beobachtungsdauer (schubfreie Patienten Placebo 55%, Betainterferone 69%, EDSS-Progression Placebo 29%, Betainterferone 20%). Auch Plegridy® als pegyliertes Interferon-beta 1 a zeigte in einer Phase-III-Studie gegenüber Placebo über 48 Wochen Wirksamkeit auf Schubrate und Behinderungsprogression (Calabresi 2014).

Langzeituntersuchungen liegen für die Zulassungsstudie von Interferon-beta 1b bis 21 Jahre (Goodin et al. 2012) und für die Interferon-beta 1a Präparate bis 15 Jahre vor (Bermel et al. 2010)(Kappos et al. 2015). Bei 86% Follow-up Studienrate (Rebif®) nach 8 Jahren und 66% Follow-up-Studienrate (Betaferon®) nach 16 Jahren und ohne Kontrollgruppe sind Schlussfolgerungen nur sehr eingeschränkt möglich. Insgesamt gibt es Hinweise, dass die mäßigen Therapieeffekte vor allem auf die Schubrate anhalten. Ein Kausalzusammenhang für die Reduktion MS-bedingter Mortalität lässt sich nicht zeigen.

Untersuchungen beim klinisch isolierten Syndrom (KIS) mit einer MS-typischen Erstmanifestation und Nachweis von mindestens zwei Herden im MRT wurden ebenfalls zu den drei Präparaten Betaferon®, Avonex® und Rebif® durchgeführt. Die Studien zeigen, dass ein zweiter Schub ca. um ein Jahr hinausgezögert werden kann (Clerico et al. 2010).

Ein aktuelles Cochrane-Review (Filippini et al. 2017) kommt zu der Schlussfolgerung, dass Effekte auf die Behinderung unter Hinzuziehung der Follow-up Studien bis zu zehn Jahren nicht belegt sind. In der BENEFIT-Studie fand sich bei fünf-, sieben- und elfjährigen Jahres Follow-Up-Untersuchungsraten von 76%, 61% und 59% ein Unterschied in der Behinderung nach fünf und elf Jahren, nicht jedoch nach sieben Jahren (siehe Tabelle).

Untersuchungen bei SPMS erfolgten mit Interferon-beta 1a und Interferon-beta1b. Ein Cochrane Review (La Mantia et al. 2012) kommt zu dem Ergebnis, dass die Behinderungsprogression nicht aufgehalten werden kann. Eine nach sechs Monaten bestätigte Progression innerhalb der Studiendauer von drei Jahren entwickelte sich bei 41% der mit Placebo behandelten und bei 38% der mit Interferon-beta behandelten Patienten. Allerdings zeigte eine Analyse der superponierten überlagerten Schübe, dass diese unter der Therapie seltener auftreten. Bei Patienten mit Schüben vor Studienbeginn fand sich ein Effekt auf die Behinderung (AR 7,1).

Nur 2 kleine monozentrische Studien (Phase-2a) erfolgten zur PPMS. Hier fanden sich in einer Cochrane Metaanalyse (Ji et al. 2010) bei erheblichen methodischen Limitationen keine Hinweise für ein Aufhalten der Behinderungsentwicklung.

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

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

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

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

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

Unter einer Therapie mit Interferon-beta können sich persistierende neutralisierende Antikörper (NAbs) gegen das Medikament entwickeln, die mit einem Verlust an Wirksamkeit assoziiert sein können. Dabei unterscheiden sich die Prävalenz und Titerhöhen zwischen den verschiedenen Präparaten (Betaferon® / Extavia® > Rebif® > Avonex® > Plegridy®).

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

#### Adhärenz/Akzeptanz:

Adhärenzdaten aus der Versorgung liefern, je nach Untersuchungsmethodik sehr heterogene Daten von im Mittel 40-60% über die ersten beiden Therapiejahre (Burks et al. 2017). In einer systematischen Metaanalyse (Giovannoni et al. 2012) zeigt sich, dass in den ersten zwei Jahren Nebenwirkungen maßgeblich zum Absetzen der Therapie führen, später dann die fehlende Wirksamkeit.

aus Empfehlung A21: Beta-Interferone werden der Wirksamkeitskategorie 1 (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Plazebo von 30-50%) zugeordnet.

Zum konkreten Einsatz von Beta-Interferonen sei auf die **Kapitel A III.** sowie **Kapitel C** verwiesen.

## **II. Glatiramerotide**

### Indikation laut Fachinformation:

Glatirameracetat (Copaxone®, Clift®) ist angezeigt zur Behandlung der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose. Glatirameracetat ist nicht indiziert bei primär oder sekundär progredienter MS.

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

### Wirkmechanismus:

Glatirameracetat setzt sich zusammen aus vier natürlichen Aminosäuren in festem molarem Verhältnis, die sich bei der Herstellung zu synthetischen Polypeptiden unterschiedlicher Länge verbinden. Glatirameracetat greift modulierend in das Immunsystem ein. Die Wirkweise von Glatirameracetat ist noch nicht abschließend geklärt. Zum einen werden eine Induktion regulatorisch wirkender T-Suppressor-Zellen, die die von Myelin-basischem Protein (MBP-) vermittelte T-Zell-Aktivierung unterdrücken, zum anderen eine partielle Aktivierung und Toleranzinduktion der MBP-spezifischen T-Zellen sowie die Wiederherstellung einer gestörten Th1/Th2-Zytokin-Imbalance diskutiert. Auch über einen Einfluss auf die Bildung von Nervenwachstumsfaktoren wird spekuliert (Weinstock-Guttman et al. 2017).

### Wirksamkeit:

Die Wirksamkeit von Glatirameracetat im Vergleich zu Plazebo bei schubförmiger MS wurde für die subkutane Gabe von 20 mg/d in einer Phase-III-Studie über eine Zeitdauer von 2 Jahren untersucht (Johnson et al. 1995). Dabei war Glatirameracetat der Vergleichsgruppe hinsichtlich der Schubratenreduktion (primärer Endpunkt) überlegen. Ein signifikanter Effekt auf die Zunahme einer über drei Monate anhaltenden Behinderung konnte nicht nachgewiesen werden (siehe Tabelle).

Nach der initialen Zulassung für die RRMS wurde die Wirksamkeit von Glatirameracetat 20 mg/d gegenüber Plazebo beim klinisch isolierten Syndrom (KIS) (Poser et al. 1983) mit einer MS-typischen Erstmanifestation untersucht (Comi et al. 2009).

In dieser Phase-III-Studie reduzierte Glatirameracetat signifikant das Risiko einer Konversion in eine RRMS. Zudem zeigte diese Studie, dass durch Glatirameracetat ein zweiter Schub um ca. ein Jahr hinausgezögert werden kann.

In einer Phase-III-Studie (GALA) wurde die subkutane Gabe von Glatirameracetat 40 mg dreimal die Woche gegenüber Placebo untersucht (Kahn et al. 2013). Hier zeigte sich eine Überlegenheit von Glatirameracetat 40 mg dreimal pro Woche im Hinblick auf die Schubrate und MRT-Parameter. Ein signifikanter Effekt auf die Zunahme einer über drei Monate anhaltenden Behinderung konnte nicht nachgewiesen werden.

In mehreren Studien (BECOME, REGARD, BEYOND), welche die Wirksamkeit von Glatirameracetat 20 mg/d im direkten Vergleich mit verschiedenen Interferon-beta-Präparaten untersuchten, konnten hinsichtlich der Reduktion der Schubrate eine vergleichbare Wirksamkeit nachgewiesen werden (Calabrese et al. 2012).

Auch ein Cochrane Review konstatiert, dass die Effekte von Glatirameracetat und Interferon-beta-Präparaten bei Patienten mit RRMS auf die klinischen Parameter (Schubratenreduktion und Behinderungsprogression) und die MRT-Parameter (KM-aufnehmende Läsionen) vergleichbar sind (La Mantia et al. 2016).

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

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

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

#### Nebenwirkungen und Risiken:

Die häufigste Nebenwirkung bei Anwendung von Glatirameracetat ist eine lokale Reaktion an der Injektionsstelle (Rötung, Schmerz, Quaddelbildung, Juckreiz) bei 70% der Patienten. In den klinischen Studien kam es bei 15% der Patienten mindestens einmal unmittelbar nach der Injektion zu einer systemischen Postinjektionsreaktion (Gefäßerweiterung, Brustschmerz, Atemnot oder Herzklopfen) (Johnson et al. 1995). Eine kosmetisch beeinträchtigende, lokale Lipoatrophie ist häufig.

Ebenfalls als häufig beschriebene Nebenwirkungen sind Lymphadenopathie, Gewichtszunahme, Zittern, Candida-Mykosen der Vagina, Palpitationen / Tachykardie, Schüttelfrost, Gesichtssödem und Erbrechen.

Monitorings- und Sicherheitsmaßnahmen sind dem Qualitätshandbuch des KKNMS zu entnehmen. (Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose, 2020).

Adhärenz/Akzeptanz:

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

aus Empfehlung A21: Glatirameramide werden der Wirksamkeitskategorie 1 (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Placebo von 30-50%) zugeordnet.

Zum konkreten Einsatz von Glatirameroiden sei auf die **Kapitel A III.** sowie **Kapitel C** verwiesen.

### III. Dimethylfumarat

Indikation laut Fachinformation:

Dimethylfumarat (DMF) (Tecfidera®) ist in Deutschland zur Behandlung von Erwachsenen mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) zugelassen. DMF wird als Hartkapsel (240 mg) zweimal täglich oral eingenommen.

Wirkmechanismus:

Dimethylfumarat ist ein Fumarsäurederivat, das eine entzündungshemmende Wirkung ausübt, indem es die Expression pro-inflammatorischer Zytokine und Adhäsionsmoleküle vermindert. Zudem werden neuro- und Myelin-protective Eigenschaften diskutiert (Linker et al. 2011; Wilms et al. 2010).

Insgesamt ist der Wirkmechanismus gegenwärtig jedoch noch nicht vollständig verstanden. Ein wirksamer Metabolit von DMF ist Monomethylfumarat, das auch aus Diroximel Fumarat gebildet wird.

Wirksamkeit:

Ausgangspunkt der Entwicklung von DMF war eine offene MRT-kontrollierte Studie mit einem in Deutschland für die Psoriasis zugelassenen Arzneimittel mit den Bestandteilen DMF und Ethylhydrogenfumarat (Schimrigk et al. 2006). In einer Phase-II-Studie (Kappos et al. 2008) und zwei Phase-III-Studien (Fox et al. 2012; Gold et al. 2012) wurde DMF mit Placebo verglichen. Die Nachbeobachtungsdauer betrug 96 bis 104 Wochen.

Als primäre Endpunkte der Phase-III-Studien (CONFIRM, DEFINE) wurden die jährliche Schubrate über zwei Jahre (Fox et al. 2012; Vigiotta et al. 2015) bzw. der Anteil der Patienten mit einem Schubereignis innerhalb von zwei Jahren (Gold et al. 2012) festgelegt. Einschlusskriterien für beide Studien waren ein EDSS-Score zwischen 0 und 5 sowie mindestens ein klinisch dokumentiertes Schubereignis in den vorausgegangenen zwölf Monaten oder mindestens eine Kontrastmittelaufnehmende Läsion innerhalb von sechs Wochen vor der Randomisierung. Für die Tagesdosis von zweimal 240 mg wurde in beiden Studien eine signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate gegenüber Placebo erreicht, die relative Risikoreduktion betrug 53% für DEFINE und 44% für CONFIRM (49% in der gepoolten Analyse; Vigiotta et al. 2015). Ebenso war die Behinderungsprogression signifikant reduziert, jedoch nur in der DEFINE Studie (38% Risikoreduktion,  $p=0,005$ ) (Fox et al. 2012).

Ein Cochrane Review aus 2015 konstatiert Hinweise moderater Qualität, dass die Behandlung mit Dimethylfumarat in einer Dosis von 240 mg zweimal täglich sowohl den Anteil an Patienten mit Schubereignis als auch die jährliche Schubrate über zwei Jahre im Vergleich zu Placebo reduziert. Für einen verminderten Anteil an Patienten mit progredienter Behinderung besteht eine niedrige Evidenz. Qualitativ hochwertige Daten zur Verbesserung des MR-tomographischen Verlaufs liegen nicht vor (Xu et al. 2015).

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

#### Nebenwirkungen und Risiken:

Die häufigsten Nebenwirkungen (Inzidenz  $\geq 10\%$ ) bei mit DMF behandelten Patienten waren Hitzegefühl („Flush“) und gastrointestinale Ereignisse (z. B. Diarrhoe, Übelkeit, Abdominalschmerz, Schmerzen im Oberbauch). Die Häufigkeit gastrointestinaler Ereignisse war bei Patienten unter DMF im Vergleich zu mit Plazebo behandelten Patienten erhöht (z. B. Diarrhoe (14 % versus 10 %)), Übelkeit [12 % versus 9 %], Schmerzen im Oberbauch [10 % versus 6 %], Abdominalschmerz [9 % versus 4 %], Erbrechen [8 % versus 5 %] und Dyspepsie [5 % versus 3 %]) (Fox et al.; 2012; Gold et al., 2012) und unter DMF häufiger als unter Therapie mit Interferon-beta, Fingolimod, Natalizumab und Teriflunomid (Hutchinson et al. 2014). Die Häufigkeit einer Proteinurie im Vergleich zu mit Plazebo behandelten Patienten war in den Studien mit 9% versus 7% erhöht. Eine Niereninsuffizienz ist bislang jedoch nur unter dem Vorläuferpräparat mit den Bestandteilen DMF und Ethylhydrogenfumarat beschrieben.

Bei Patienten unter Therapie mit DMF treten vermehrt Varizella Zoster Infektionen auf. Außerdem muss mit einer Reduktion der Lymphozytenzahl (um ca. 15 - 30 % vom Ausgangswert) gerechnet werden. Bei ca. 6 % der in den Zulassungsstudien mit DMF behandelten Patienten versus 1% Plazebo-behandelter Patienten wurden höhergradige Lymphopenien beobachtet. Im Verlauf der Therapie bleiben die Lymphozytenwerte stabil und erholen sich bei Absetzen der Therapie über Wochen (Mehta et al. 2019).

Unter DMF sind bei MS-Patienten mit anhaltender mäßiger bis schwerer Lymphopenie, jedoch auch ohne ausgeprägte Lymphopenie, Fälle von PML aufgetreten (bis 9/2019: 7 Fälle unter DMF – zusätzlich deutlich mehr Fälle unter Fumarsäure-Estern bei anderen Krankheiten). Regelmäßige Laborkontrollen sind daher zwingend notwendig, um die Therapie aus Sicherheitsgründen ggf. auszusetzen oder abzubrechen. Details dazu sind dem Qualitätshandbuch des KKNMS (Krankheitbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose, 2020) zu entnehmen.

#### Diroximel Fumarat:

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

Adhärenz/Akzeptanz:

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

Therapiekosten: tbd.

aus Empfehlung A21: Dimethylfumarat wird der Wirksamkeitskategorie 1 (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Plazebo von 30-50%) zugeordnet.

Zum konkreten Einsatz von Dimethylfumarat sei auf die **Kapitel A III.** sowie **Kapitel C** verwiesen.

## IV. Teriflunomid

Indikation laut Fachinformation:

Teriflunomid (Aubagio)<sup>®</sup> ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose angezeigt. Teriflunomid wird einmal täglich als Tablette (14 mg) eingenommen.

Wirkmechanismus:

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

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

Wirksamkeit:

Die Wirksamkeit von Teriflunomid („efficacy“) auf die jährliche Schubrate im Vergleich zu Plazebo wurde für zwei Dosierungen (7 mg/Tag und die von der EMA zugelassene 14 mg/Tag) in zwei Phase-III-Studien nachgewiesen, der TEMSO-Studie (O'Connor et al. 2011) sowie der TOWER-Studie (Confraveux et al. 2014). Ein signifikanter Effekt auf die Behinderungsprogression ist in beiden Studien nur für die 14 mg-Dosierung belegt. In beiden Studien hatten die Patienten mindestens einen Schub in dem der Studie vorausgegangenem Jahr oder mindestens zwei Schübe in den zwei der Studie vorausgegangen Jahren erlitten und einen Wert von ≤ 5,5 auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS).

Ein Cochrane Artikel spricht jedoch von niedriger Qualität der Evidenz, wobei insbesondere die Qualität der Verblindung bei der Schubanalyse (keine Rater-Verblindung) und die hohe Rate von Studienabbrüchen (20-30%) kritisiert wird (He et al. 2016).

In einer weiteren Phase III-Studie, der TOPIC-Studie, wurde gezeigt, dass die Behandlung mit Teriflunomid nach einer ersten demyelinisierenden Episode das Risiko für das Auftreten eines zweiten Schubereignisses reduziert (Miller et al. 2014). In einem Cochrane Review, der sich Therapeutika-übergreifend mit den Effekten nach dem ersten klinischen Ereignis beschäftigte, wurde dieser Effekt für Teriflunomid gegenüber Plazebo bezogen auf die Schubrate und Behinderungsprogression als gering und unsicher eingestuft, zugleich aber ähnlich bewertet wie z. B. für Interferon-beta 1a (Rebif®) (Filippini et al. 2017). In einer weiteren Phase III-Studie, der TENERE-Studie, wurde die Wirksamkeit von Teriflunomid in beiden Dosierungen mit einer Behandlung mit Interferon-beta 1a 44 µg s.c. verglichen. Diese Studie diente dem „Nicht-Inferioritätsnachweis“, wobei als Endpunkt die Zeit bis zum Therapieversagen, definiert als Auftreten eines bestätigten Schubereignisses oder als dauerhaftes Beenden der Behandlung aus jedweder Ursache, gewählt wurde (Vermersch et al. 2014). Der Endpunkt wurde insofern erfüllt, als sich kein Unterschied für die Zeit bis zum Therapieversagen zeigte. Da sich nach Bewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in dieser Studie entsprechend aber auch keine Überlegenheit hinsichtlich Schubrate, Behinderungsprogression und Lebensqualität gegenüber der Interferontherapie fand, wurde der Zusatznutzen von Teriflunomid verneint (IQWiG 2013).

#### Nebenwirkungen und Risiken:

Zu den sehr häufigen (> 10%) Nebenwirkungen zählen Anstiege der Transaminasen (insbesondere ALT), Kopfschmerzen, Alopezie, Diarhoe und Übelkeit (Fachinformation Aubagio®). Von Seiten des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurden insbesondere die Alopezie („beträchtlich“) und die Diarhoe („gering“) als negative Faktoren in Bezug auf den Zusatznutzen im Vergleich zu Interferon-beta 1a s.c. gesehen, wobei auf der anderen Seite das Ausbleiben von lokalen Spritzennebenwirkungen/grippeähnlicher Symptome als „beträchtlicher“ Vorteil betrachtet wurde (IQWiG 2013). Zu den häufigen (> 1%) Nebenwirkungen zählen Infektionen beispielsweise der oberen Atemwege oder auch Herpes labialis, wobei sich die Rate an schweren Infektionen im Vergleich zu Plazebo in den Zulassungsstudien nicht unterschied (Teriflunomid 2,7%, Plazebo 2,2% (Warnke et al. 2013). Schwere Infektionen, einschließlich Sepsis mit z. T. fatalem Ausgang, wurden nach Markteinführung berichtet (Fachinformation Aubagio®). Bisher ist ein sog. „Natalizumab-Carry-Over-Fall“ von PML unter Therapie mit Teriflunomid beschrieben (Lorefice et al. 2018). Gelegentlich (>0,1%) wird in der Fachinformation außerdem über das Auftreten von Thrombozytopenien und peripheren Neuropathien berichtet. Hinweise auf ein systematisch erhöhtes Neoplasierisiko ergaben sich für Teriflunomid bislang auch in den Extensionsstudien nicht (O'Connor et al. 2011). Aufgrund der bereits für Leflunomid nachgewiesenen Teratogenität aus Tierversuchen müssen Patienten, die Teriflunomid einnehmen, sichere kontrazeptive Maßnahmen ergreifen. Frauen im gebärfähigen Alter dürfen eine Behandlung erst nach Schwangerschaftsausschluss starten. Im Vorfeld einer geplanten Schwangerschaft wird die beschleunigte Elimination von Teriflunomid empfohlen. Teriflunomid ist kontraindiziert bei schwerer Leberfunktionsstörung, Schwangerschaft oder geplanter Schwangerschaft und stillenden Frauen, schwer beeinträchtigtem Immunstatus oder schwer beeinträchtigter Knochenmarksfunktion, schwerer aktiver Infektion, dialysepflichtiger Nierenfunktionsstörung oder schwerer Hypoproteinämie (Fachinformation Aubagio®).

#### Adhärenz/Akzeptanz:

Detaillierte Analysen zur Therapieadhärenz außerhalb klinischer Studien liegen nicht vor. Negativen Einfluss auf die Akzeptanz der Therapie bei Patienten und behandelnden Neurologen in der klinischen Praxis haben mutmaßlich die potentielle Teratogenität der Substanz, die lange Eliminationshalbwertszeit, die Notwendigkeit von häufigen Leberwertkontrollen sowie die Alopezie.

Auf der positiven Seite ist die nur einmal tägliche orale Einnahme zu nennen,<sup>9</sup> welche zu großen Teilen die Patientenzufriedenheit nach Umstellung von alternativen Medikamenten (insbesondere Spritzentherapeutika) erklären könnte (Coyle et al. 2019).

aus Empfehlung A21: Teriflunomid wird der Wirksamkeitskategorie 1 (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Plazebo von 30-50%) zugeordnet.

Zum konkreten Einsatz von Teriflunomid sei auf die **Kapitel A III.** sowie **Kapitel C** verwiesen.

## V. Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptor-Modulatoren

### V.1. Fingolimod

#### Indikation laut Fachinformation:

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

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

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

#### Wirkmechanismus:

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

Die Gabe der für die Behandlung der aktiven schubförmigen MS zugelassenen Dosis von 0,5 mg Fingolimod pro Tag führt im peripheren Blut innerhalb von zwei Wochen zu einer Lymphopenie von 24 bis 30% des Ausgangswertes (Francis et al. 2014). Nach Absetzen von Fingolimod ist nach zwei Wochen bereits ein deutlicher Anstieg der Gesamtlymphozytenzahl im peripheren Blut zu verzeichnen, der Ausgangswert wird aber oft erst nach Monaten wieder erreicht (Ghadiri et al., 2017).

### Wirksamkeit:

Für RRMS-Patienten sind drei Phase-III-Studien mit Fingolimod publiziert mit zusammen 2.934 Patienten (FREEDOMS (Kappos et al. 2010), FREEDOMS II (Calabresi et al. 2014) und TRANSFORMS (Cohen et al. 2010)). In FREEDOMS und FREEDOMS II wurde Fingolimod bei RRMS Patienten mit aktiver MS, dokumentiert durch einen Schub im Jahr vor Studieneinschluss oder durch zwei Schübe in den letzten beiden Jahren vor Studieneinschluss, über zwei Jahre mit Plazebo verglichen, in TRANSFORMS über ein Jahr mit Interferon-beta 1a i.m. In allen drei Studien war Fingolimod der Vergleichsgruppe hinsichtlich der Schubratenreduktion (primärer Endpunkt) überlegen (siehe Tabelle). In Bezug auf die Reduktion von Behinderungsprogression (sekundärer Studienendpunkt) war Fingolimod nur in der FREEDOMS Studie dem Plazebo überlegen, nicht aber in den anderen beiden Studien (Tabelle). Bei der Bewertung der Ergebnisse ist zu beachten, dass alle Phase III Studien mit RRMS Patienten zunächst mit zwei verschiedenen Fingolimod Dosen (nämlich 0,5 mg/Tag und 1,25 mg/Tag) starteten. Bei der höheren Fingolimod-Dosis brachen mehr Studienteilnehmer die Behandlung ab. Da sich keine Überlegenheit der höheren Dosis in Bezug auf die klinischen Effekte zeigte, wurde nur die 0,5 mg Dosis zugelassen. Ein Cochrane Review zu Fingolimod konstatiert einen Vorteil der Substanz gegenüber Plazebo hinsichtlich der Schubratenreduktion, aber nicht hinsichtlich einer Verhinderung von Behinderungsprogression (La Mantia et al. 2016). Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) sieht für Fingolimod bei Patienten, die nicht auf ein mindestens ein Jahr verabreichtes Medikament angesprochen haben, bei rasch fortschreitender schwerer hochaktiver RRMS einen geringen Zusatznutzen gegenüber einem Beta-Interferon 1a (G-BA-Beschluss vom 19.05.2016).

Fingolimod wurde in einer Phase III Studie gegen Interferon-beta 1a a i.m. über zwei Jahre bei Kindern mit MS mit mindestens einem Schub im Jahr vor Studieneinschluss oder mindestens zwei Schüben in den letzten beiden Jahren vor Studieneinschluss oder mit Nachweis mindestens einer Gadolinium-aufnehmenden Läsion in den sechs Monaten vor Studieneinschluss getestet (PARADIGMS) (Chitnis et al. 2018). 107 Kinder wurden mit Fingolimod (mit 0,5 mg/Tag bei einem Körpergewicht von mind. 40 kg und mit 0,25 mg/Tag bei einem Körpergewicht bis zu 40 kg) behandelt und 108 Kinder mit Interferon-beta 1a i.m. (30 µg/Woche). Fingolimod war Interferon-beta 1a i.m. hinsichtlich der Reduktion der jährlichen Schubrate (primärer Endpunkt) überlegen (siehe Tabelle). Eine weitere Phase-III-Studie beschäftigte sich mit der Wirksamkeit von Fingolimod bei Patienten mit PPMS (INFORMS) (Lublin et al. 2016). Hier wurden 336 PPMS Patienten, die mindestens drei Jahre mit Fingolimod 0,5 mg/Tag behandelt wurden, mit 487 Plazebo-behandelten PPMS-Patienten verglichen. Diese Studie war im Hinblick auf den primären klinischen Endpunkt (Reduktion des Anteils der Patienten mit Behinderungsprogression) negativ.

In der Indikation SPMS wurde Fingolimod nicht untersucht. Es liegen auch keine prospektiven kontrollierten Studien zur Wirksamkeit von Fingolimod in reduzierter Dosis bzw. erweitertem Dosierungsintervall (z. B. jeden zweiten Tag) in jedweder Indikation vor.

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

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

### Nebenwirkungen und Risiken:

In den Phase-III-Studien waren die schwerwiegendsten Nebenwirkungen von Fingolimod atrioventrikuläre Blockbilder bei Ersteinstellung, Infektionen und Makulaödem.

In den Phase-II- und III-Studien traten bei Ersteinstellung mit Fingolimod häufig ( $1\% \leq$  Inzidenz  $< 10\%$ ) und signifikant häufiger als in den Kontrollgruppen Bradykardien auf, insbesondere Sinusbradykardien, AV-Blockierungen I. und II. Grades (Typ Wenckebach). Aus diesem Grund ist ein EKG-Monitoring bei Erstgabe oder einer für mehr als 14 Tagen unterbrochenen (und zuvor bereits mehr als einen Monat bestehenden) Therapie vorgeschrieben.

Höhergradige Reizleitungsstörungen (AV-Block II° Mobitz und AV-Block III°) wurden in einer open-label-Phase-III-Studie, in die auch Patienten mit bestimmten vorbestehenden Herzrhythmusstörungen (vorbestehendem AV-Block II° Typ Wenckebach) eingeschlossen wurden, nicht beobachtet (Gold et al. 2014). Nach 48 berichteten Fällen von polymorphen ventrikulären ARhythmien (EMA/H/C/PSUSA/00001393/201702), stellen AV-Block II° (Mobitz) und III°, Sick-Sinus-Syndrom und eine QTc Zeit von mindestens 500 ms Kontraindikationen für Fingolimod dar (Rote-Hand-Brief vom 07.11.2017).

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

Erwartungsgemäß führt die Behandlung mit Fingolimod häufig zu einer Lymphopenie. Mit Blick auf das Risiko schwerwiegender Infektionen wurden hier vorsorglich Toleranzschwellen festgelegt: bei einer bestätigten Lymphozytenzahl von  $< 200/\mu\text{l}$  muss die Behandlung bis zur Erholung pausiert werden und bei wiederholtem Unterschreiten abgebrochen werden. Bei der Gabe von Fingolimod in reduzierter Dosis (z. B. 0,5 mg jeden zweiten Tag) steigt das Risiko erneuter Krankheitsaktivität (Zecca et al. 2017).

Bis Ende Februar 2020 wurden bei mehr als 299.600 mit Fingolimod behandelten Patienten ( $> 778.900$  Patientenjahre) 37 PML Fälle berichtet, die nicht als Natalizumab "Carry-over"-PML angesehen werden konnten. Das PML-Risiko unter Fingolimod wurde unlängst auf 0,069 pro 1.000 Patienten geschätzt (Berger et al. 2018). Ein Makulaödem war unter Fingolimod in den Zulassungsstudien eine gelegentliche Nebenwirkung ( $0,1\% \leq$  Inzidenz  $< 1\%$ ), wobei Diabetiker von den Zulassungsstudien ausgeschlossen waren. Basalzellkarzinome der Haut waren unter Fingolimod häufig ( $1\% \leq$  Inzidenz  $< 10\%$ ), Melanome traten gelegentlich auf ( $0,1\% \leq$  Inzidenz  $< 1\%$ ).

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

#### Adhärenz/Akzeptanz:

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

aus Empfehlung A21: Fingolimod wird der Wirksamkeitskategorie 2 (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Plazebo von 50-60%) zugeordnet.

Zum konkreten Einsatz von Fingolimod sei auf die **Kapitel AIII.** sowie **Kapitel C** verwiesen.

#### Therapie-Deeskalation, Therapie-Ausstieg:

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

### **V.2. Siponimod**

#### Indikation laut Fachinformation:

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

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

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

#### Wirkmechanismus:

Siponimod ist ein S1P-Rezeptor Agonist mit präferenzzieller Bindung an S1P1- und S1P5-Rezeptoren. Die Halbwertszeit von Siponimod ist deutlich kürzer als die von Fingolimod. Wird die Behandlung für mindestens vier Tage unterbrochen, muss eine erneute Eindosierung erfolgen.

#### Wirksamkeit:

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

In EXPAND erhielten diese Patienten 2 mg Siponimod täglich versus Plazebo (2:1) bis zum Erreichen des primären Endpunktes - eine nach drei Monaten bestätigte Behinderungsprogression – bzw. über maximal drei Jahre.

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

#### Nebenwirkungen und Risiken:

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

#### Adhärenz/Akzeptanz:

Zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Leitlinie stand hierzu noch keine ausreichende Datenlage zur Verfügung.

|   |
|---|
| Zum konkreten Einsatz von Siponimod sei auf die <b>Kapitel A III.</b> sowie <b>Kapitel C</b> verwiesen. |
|---|

### **V.3. Ozanimod**

#### Indikation laut Fachinformation:

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

Die zugelassene Dosis von Ozanimod ist 0,92 mg pro Tag (enthalten in einer Hartkapsel mit 1 mg Ozanimodhydrochlorid). Ozanimod wird über sieben Tage eindosiert (4 Tage 0,23 mg/Tag, 3 Tage 0,46 mg/Tag). Bei der Erstgabe ist eine ärztliche Überwachung auf Bradykardie nur bei Patienten mit bestimmten (bradykarden) Herzerkrankungen erforderlich.

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

#### Wirkmechanismus:

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

#### Wirksamkeit:

Ozanimod konnte bei Patienten mit relapsierender MS in einer Phase-II-Studie (RADIANCE) gegen Plazebo (Cohen et al. 2016) und zwei Phase-III-Studien (RADIANCE und SUNBEAM) gegen Interferon-beta 1a i.m. (Cohen et al. 2019; Comi et al. 2019) eine signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate bewirken, zeigte jedoch keinen Effekt auf eine (nach drei Monaten bestätigte)

Behinderungprogression. In den Phase-III-Studien waren 98% der Studienteilnehmer Patienten mit schubförmig-remittierender MS (RRMS) und 2% Patienten mit „schubförmig-progredienter“ MS.

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

#### Nebenwirkungen und Risiken:

Die Nebenwirkungen von Ozanimod entsprechen denen von Fingolimod; Lymphopenien sind nach derzeitiger Studienlage seltener (Swallow et al. 2020). Ozanimod ist in der Schwangerschaft streng kontraindiziert und sollte in der Stillzeit nicht angewendet werden.

Wenn auch bei Ozanimod bisher noch nicht konkret beobachtet, besteht nach Absetzen von Ozanimod wie bei Fingolimod das Risiko für eine überschießend wiederkehrende Krankheitsaktivität (Rebound; mutmaßlicher Klasseneffekt).

#### Adhärenz/Akzeptanz:

Zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Leitlinie stand hierzu noch keine ausreichende Datenlage zur Verfügung.

|   |
|---|
| <p>Zum konkreten Einsatz von Ozanimod sei auf die <b>Kapitel A III.</b> sowie <b>Kapitel C</b> verwiesen.</p> |
|---|

## **VI. Cladribin**

#### Indikation laut Fachinformation:

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

Eine Therapie mit Cladribin dauert zwei Jahre. Cladribin wird dabei jährlich in jeweils zwei Kurzzeiteinnahmephasen an jeweils vier bis fünf Tagen in zwei aufeinanderfolgenden Monaten verabreicht (ein oder zweimal 10 mg Tablette/Tag; entsprechend einer kumulativen Gesamtdosis von 3,5 mg/kg Körpergewicht).

#### Wirkmechanismus:

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

#### Wirksamkeit:

In der Phase-III-Studie CLARITY wurde Cladribin gegen Placebo bei Patienten mit RRMS getestet, Patienten mit SPMS und aufgesetzten Schüben wurden hier nicht eingeschlossen.

Die Studie erreichte den primären Endpunkt und wies für beide Dosierungen (kumulative Gesamtdosis in zwei Jahren 3,5mg/kg Körpergewicht oder 5,25 mg/kg Körpergewicht) eine signifikante Reduktion der Schubrate nach.

In den Cladribin-Armen war auch der Anteil der Patienten, die eine über mindestens drei Monate anhaltende Behinderungsprogression aufwiesen, geringer (Giovannoni et al. 2010; EMA 2017). Die über zwei Jahre angelegte und durch den Sponsor vorzeitig beendete Phase-III-ORACLE-MS-Studie, in die Patienten mit einem Klinisch isolierten Syndrom (KIS) eingeschlossen wurden, erreichte ebenfalls den primären Endpunkt und zeigte, dass die Therapie mit Cladribin die nach den Poser-Kriterien definierte Zeit bis zur Konversion in eine sichere MS (CDMS) verzögert und das Risiko, im Studienzeitraum von zwei Jahren einen zweiten Schub zu erleiden, reduziert (EMA 2017; Leist et al. 2014; Poser et al. 1983).

Eine Zulassung für die Therapie des KIS liegt nicht vor. Die Phase-II-Studie ONWARD zeigte, dass die Therapie mit Cladribin zusätzlich zu Interferon-beta 1a s.c. gegenüber Plazebo in Kombination mit Interferon-beta bei Patienten, die unter Immuntherapie mit Interferon-beta fortgesetzt Krankheitsaktivität aufwiesen (hierunter 26 Patienten (14.5%)) mit SPMS und aufgesetzten Schüben), die Schubfrequenz zu reduzieren vermag (EMA 2017; Montalban et al. 2018).

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

#### Nebenwirkungen und Risiken:

In den Phase-II- und -III-Studien traten unter Cladribin sehr häufig Lymphopenien (Nadir 4 Monate) und häufig eine moderate Verringerung der Neutrophilenzahl auf. Hierbei betrafen in den Studien CLARITY, CLARITY-EXT und ORACLE-MS Lymphopenien < 500-200/ $\mu$ l (Grad 3) jeweils ca. 25% und < 200/ $\mu$ l (Grad 4) jeweils < 1% der Patienten. Bei einer in etwa vergleichbaren Gesamtinzidenz von Infektionen (häufig Nasopharyngitis und Infektionen der oberen Atemwege) kamen Herpes-zoster-Infektionen in den Cladribin-Armen gehäuft (z. B. bei 1,9% (8/430 Patienten)) versus 0% im Plazebo-Arm in CLARITY) und öfter im Zusammenhang mit Grad 4 Lymphopenien (5/8 Patienten) vor (Cook et al. 2011; Giovannoni et al. 2010; EMA 2017). Auch schwere Infektionen waren nach Cladribin-Exposition häufiger (z. B. 2,3% versus 1,6% im Plazebo-Arm in CLARITY). In Einzelfällen traten unter Cladribin-Exposition letale Infektionen auf (einer von drei Fällen einer Tuberkulose (ein Fall in CLARITY letal; ein Fall in CLARITY-EXT, ein Fall in der Langzeitregisterstudie PREMIERE), einer von zwei Fällen einer Hepatitis-B-Infektion sowie ein in der Langzeitregisterstudie PREMIERE dokumentierter Fall einer herpetischen Meningoenzephalitis (Cook et al. 2011; EMA 2017; Giovannoni et al. 2010), Fälle von progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) wurden bei mit Cladribin behandelten MS-Patienten bisher nicht beobachtet, jedoch wird in einem Rote-Hand-Brief darauf hingewiesen, dass nach parenteraler Applikation von Cladribin (Litak®, Leustatin®) in einem Zeitraum von sechs Monaten bis zu mehreren Jahren Fälle einer PML - teils letal verlaufend und oft im Zusammenhang mit einer anhaltenden Lymphopenie - berichtet wurden (Lipomed; 2017). Da in der CLARITY-Studie in den Cladribin-Armen fünf Neoplasien, jedoch in der Plazebo-Gruppe keine Malignome auftraten, wurde der Zulassungsantrag durch die EMA 2011 aufgrund von Sicherheitsbedenken zunächst negativ beschieden.

Eine inzwischen vorliegende unabhängige Metaanalyse der Häufigkeit von Malignomen in CLARITY und randomisierten Studien zu anderen MS-Medikamenten ergab für Cladribin keine erhöhte Rate bösartiger Tumoren und eine ungewöhnlich niedrige Inzidenz maligner Erkrankungen im Plazebo-Arm versus anderen Wirkstoffen (Pakpoor et al. 2015).

Diese Analyse umfasste jedoch nur den relativ kurzen Beobachtungszeitraum der jeweiligen Kernstudien und lässt keine Rückschlüsse auf das Langzeitrisiko für Neoplasien zu. In diesem Zusammenhang ist relevant, dass im Vergleich zur parenteralen Verabreichung von Cladribin in der Indikation Haarzell-Leukämie bei oraler Behandlung von MS-Patienten in der zugelassenen Dosierung von 3,5 mg/kg die doppelte Gesamtdosis erreicht wird. Eine integrierte Analyse des gesamten MS-Studienprogramms zeigte Malignome (alle solide Tumoren, kein Organsystem gehäuft betroffen) bei Cladribin-exponierten Patienten häufiger als bei Plazebo-behandelten Patienten (32 versus vier Fälle). Hierbei traten in den ersten sechs Jahren unter Cladribin im Vergleich zu Plazebo-Exposition Neoplasien tendenziell früher auf, mit einer insgesamt konstanten Inzidenz von 0,38 pro 100 Patientenjahren (ersten vier Jahre und danach) versus einer über die Zeit ansteigenden Inzidenz von 0,10 (erste vier Jahren) bzw. 0,57 (danach) (EMA 2017). Sehr häufig kamen Kopfschmerzen und Übelkeit vor.

#### Adhärenz/Akzeptanz:

In den Phase-III-Studien zeigte sich für die zugelassene Dosierung (3,5 mg/kg KG in zwei Jahren) eine gute Adhärenz zur Behandlung mit Cladribin, die Abbruchraten aufgrund therapieinduzierter Nebenwirkungen (am häufigsten Lymphopenie) lagen zwischen 3% bis 10,7%. Detaillierte Analysen zur Therapieadhärenz und Laborkontrollen außerhalb klinischer Studien liegen nicht vor. Im Hinblick auf die Akzeptanz der Therapie bei Patienten und behandelnden Neurologen spielen die orale Kurzzeiteinnahme, aber auch die Rate an höhergradigen Lymphopenien, das insgesamt noch unsichere Malignomrisiko, die hohen Behandlungskosten sowie auch die mangelnde Datenlage und folglich Unsicherheit im Hinblick auf eine Re-Therapie bei Cladribin-exponierten Patienten mit unvollständiger Kontrolle der Krankheitsaktivität eine Rolle.

aus Empfehlung A21: Cladribin wird der Wirksamkeitskategorie 2 (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Plazebo von 50-60%) zugeordnet.

Zum konkreten Einsatz von Cladribin sei auf die **Kapitel A III.** sowie **Kapitel C** verwiesen.

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

## VII. Natalizumab

### Indikation laut Fachinformation:

Natalizumab (NAT) wird angewendet für die krankheitsmodifizierende Monotherapie bei Erwachsenen mit hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (MS) bei folgenden Patientengruppen:

- Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (DMT) (Ausnahmen und Informationen zu Auswaschphasen siehe detailliert in der Fachinformation).  
*oder*
- Patienten mit rasch fortschreitender schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen in der MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.

Natalizumab wird in einer Dosis von 300 mg intravenös einmalig alle vier Wochen verabreicht.

### Wirkmechanismus:

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

Für diesen Mechanismus wurde in den 1990er Jahren in einem Tiermodell der MS ein positiver Einfluss von Antikörpern gegen das  $\alpha 4$ -Integrin auf den Krankheitsverlauf gezeigt, sodass Natalizumab in Studien zur Behandlung der MS zur Anwendung kam.

### Wirksamkeit:

In 2003 zeigte die erste Phase-II-Studie zu NAT in der RRMS und SPMS mit Schubaktivität in zwei Dosierungen (3 mg/kg KG und 6 mg/kg KG einmal monatlich i.v. gegen Plazebo) eine deutliche Wirksamkeit von NAT bezüglich der Reduktion KM-aufnehmender Läsionen nach sechs Monaten (Miller et al. 2003). In der Phase-III-AFFIRM-Studie bei RRMS zeigte die Behandlung mit NAT über zwei Jahre gegen Plazebo in einer 2:1 Randomisierung eine Wirksamkeit auf die Schubrate und Behinderungsprogression (Details siehe Tabelle). Die untersuchte Patientenpopulation musste jedoch über mind. sechs Monate vor Studieneinschluss unbehandelt sein, eine länger als sechsmonatige Behandlung mit Interferonen/Glatirameracetat war ausgeschlossen, mehr als 50% der Patienten hatte nur einen Schub im Jahr vor Studieneinschluss. Dies reflektiert nicht die späteren Zulassungskriterien und somit auch nicht das tatsächlich behandelte Patientengut. In der zweijährigen SENTINEL-Studie wurden Patienten mit RRMS, die unter Vorbehandlung mit intramuskulärem Interferon-beta 1a über mindestens ein Jahr mindestens einen Schub in den zwölf Monaten vor Studieneinschluss hatten, auf Natalizumab plus Interferon-beta 1a i.m. versus Interferon-beta 1a i.m. allein randomisiert. Der primäre Endpunkt einer reduzierten jährlichen Schubrate, bestimmt nach einem Jahr, für die Kombinationstherapie wurde erreicht (Details siehe Tabelle). Der primäre Endpunkt nach zwei Jahren, eine Reduktion des Anteils von Patienten mit nach zwölf Wochen bestätigter Behinderungsprogression, wurde erreicht, wenngleich die absoluten Unterschiede gering ausfielen (Details siehe Tabelle).

Problematisch am Design der SENTINEL-Studie ist, dass Patienten, die als Einschlusskriterium Krankheitsaktivität unter Interferon-beta 1a i.m. haben mussten, mit einer 50%igen Chance wieder auf eben diese Therapie randomisiert wurden, so dass hierdurch ein Bias hin zu einer Überschätzung des NAT-Effektes besteht.

In der nachfolgenden Registerstudie STRATA (open-label Fortsetzung der NAT-Behandlung der Patienten aus AFFIRM, SENTINEL und zwei kleineren Studien) verhielten sich Schubraten und EDSS in der Behandlung über fünf Jahre stabil bei hinsichtlich des EDSS bleibendem Unterschied zwischen der originären Plazebo- und NAT-Gruppe (O'Connor et al. 2014).

Ein Cochrane-Review (Pucci et al. 2011) kommt zu dem Schluss, dass es robuste Evidenz für eine Schubratenreduktion und Verminderung des Risikos der Behinderungsprogression nach zweijähriger Behandlung mit NAT gibt. Die Autoren empfahlen zudem, dass NAT nur von Experten in spezialisierten MS-Zentren unter Anwendung spezifischer Überwachungsstrategien angewendet werden sollte. Phase-IV- oder Registerstudien unterstützen die Daten zur Wirksamkeit von NAT, auch im Vergleich zu anderen hochaktiven Substanzen, jedoch mit den hiermit verbundenen methodologisch zu beachtenden Caveats unkontrollierter Studien (Kalincik 2015 und 2017). Die ASCEND-Studie zur SPMS konnte den primären Endpunkt einer kombinierten Behinderungsprogression nicht erreichen, bei moderatem Effekt auf einen Teilendpunkt (Details siehe Tabelle). Eine Zulassung im Bereich SPMS besteht daher nicht.

#### Nebenwirkungen und Risiken:

Gemäß den definierten Häufigkeitsangaben (sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $< 1/1.000$ )) finden sich in der Fachinformation folgende Nebenwirkungsbeschreibungen sowie Angaben zu Laborwertveränderungen (hepatisch, hämatologisch) (Biogen, 2019): häufig: Harnwegsinfektion und Nasopharyngitis, Urtikaria, Kopfschmerz, Schwindel, Erbrechen, Übelkeit, Arthralgie, Rigor, Fieber, Fatigue; gelegentlich: Progressive Multifokale Leukenzephalopathie (PML), Überempfindlichkeit.

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

Das Risiko der Entwicklung einer PML bedarf besonderer Beachtung. In der SENTINEL-Studie bzw. in der Extensionsphase traten zwei Fälle von PML auf (Rudick et al. 2006). In der Post-Marketing-Phase traten jedoch weitere Fälle auf, so dass 832 bestätigte PML-Fälle (829 MS, drei Morbus Crohn), davon der Großteil in Europa, beschrieben sind (Stand März 2020, Biogen). Dies resultiert in einer Gesamt-Inzidenz von 3,99 pro 1.000 Natalizumab-behandelte Patienten (Biogen 2019). In der weiteren Aufarbeitung dieses Therapierisikos wurde ein Algorithmus zur Risikostratifizierung etabliert, der die Therapiedauer, das Vorhandensein einer immunsuppressiven Vorbehandlung und die Höhe der Anti-JC-Virus- (JCV-) Antikörper-Index-Werte (Maß für die Stärke der Serum-Antikörperantwort gegen JCV) beinhaltet. Dieser hilft in der Definition von Risikogruppen, für die das statistische PML-Risiko 0,1 von 1.000 bis 10 von 1.000 Patienten betragen kann. Hierbei ist zu beachten, dass für eine Therapiedauer von mehr als 72 Monaten nur begrenzte Daten vorliegen und die Risikoeinschätzung daher unscharf wird, sowie, dass die statistische Risikokalkulation Schwächen beinhalten kann (Schwab et al. 2017), die das tatsächliche PML-Risiko unterschätzt. Dies impliziert eine besondere klinische Vigilanz und Aufklärung der Patienten. Für die Maßnahmen zur Risikobewertung und die praktische Handhabung sei auf das Qualitätshandbuch des KKNMS (Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose, 2020) verwiesen.

Als weitere seltene infektiöse Komplikationen (in Form von Fallberichten oder –serien publiziert), sind Herpes-Virus-assoziierte Infektionen zu benennen, die im Gegensatz zu anderen Therapien jedoch bisher nicht zu Empfehlungen zur prophylaktischen antiviralen Therapie geführt haben.

Die Immunogenität von Natalizumab aus den Phase-III-Studien ist mit 9%, respektive 12% angegeben (Polman et al. 2006; Rudick et al. 2006). Relevant ist hierbei die Prüfung der Persistenz der Antikörper über mehr als sechs Wochen, welche mit einer Häufigkeit von 6% angegeben wird. Der persistierende Nachweis von Anti-Natalizumab-Antikörpern ist mit einem Wirkverlust und vermehrtem Auftreten von Infusionsreaktionen verbunden.

#### Adhärenz/Akzeptanz:

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

aus Empfehlung A21: Natalizumab wird der Wirksamkeitskategorie 3 (Reduktion der Schubrate um > 60% im Vergleich zu Placebo oder > 40% im Vergleich zu Substanzen der Kategorie 1) zugeordnet.

Zum konkreten Einsatz von Natalizumab sei auf die **Kapitel A III.** sowie **Kapitel C** verwiesen.

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

## **VIII. Anti-CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Rituximab, Ofatumumab)**

### Indikation laut Fachinformation:

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

Rituximab ist für die Behandlung der MS nicht zugelassen, ist jedoch für einen off-label use verfügbar. Ofatumumab hat noch keine Zulassung für die Behandlung der MS und ist auch nicht mehr für eine andere Indikation auf dem Markt.

### Wirkmechanismus:

Ocrelizumab, Rituximab und Ofatumumab sind monoklonale Antikörper, die sich gegen das CD20-Antigen richten. Die Applikation bewirkt eine Depletion der zirkulierenden CD20-positiven-Zellen, was im Wesentlichen den zirkulierenden B-Zellen entspricht und einem geringen Anteil von CD20-positiven T-Zellen. Ofatumumab und Rituximab wurden für die Therapie der chronisch lymphatischen Leukämie entwickelt und sind dafür zugelassen. Rituximab ist außerdem zugelassen für die Therapie des Non-Hodgkin-Lymphoms, der rheumatoiden Arthritis in Kombination mit Methotrexat, der Granulomatose mit Polyangiitis und der mikroskopischen Polyangiitis. Ocrelizumab wurde als humanisierter Antikörper als Nachfolgesubstanz von Rituximab entwickelt. Initial wurde Ocrelizumab für die Therapie der rheumatoiden Arthritis und der Multiplen Sklerose in Studien geprüft (Emery et al. 2014). Im Verlauf wurden 2010 die Studien zur rheumatoiden Arthritis aufgrund von Sicherheitsrisiken (schwerwiegende, z. T. tödlich verlaufende Infektionen) eingestellt und die Substanz nur für die Multiple Sklerose weiter entwickelt (Emery et al. 2014).

### Wirksamkeit:

#### RRMS:

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

In den identischen, parallel durchgeführten Phase-III-Studien mit Ocrelizumab (OPERA I und II) wurde eine signifikante Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Interferon-beta 1a (s.c. 3x wöchentlich) bei MS Patienten mit mindestens zwei Schüben in den zwei Jahren vor Studieneinschluss oder einem Schub im Jahr zuvor gezeigt (siehe Tabelle) (Hauser et al. 2017). Auch hinsichtlich der Behinderungsprogression zeigten sich Effekte (siehe Tabelle). In der Nutzenbewertung des G-BA vom 27.04.2018 wird unter Berücksichtigung von Subgruppenanalysen (Alter < 40 Jahre versus > 40 Jahre) ein erheblicher Zusatznutzen insbesondere für Patienten (ohne und mit Vorbehandlung) < 40 Jahre unter Behandlung mit Ocrelizumab festgestellt, für Patienten > 40 Jahre hingegen nur ein geringer Zusatznutzen.

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

Ofatumumab: Dieser ebenfalls gegen CD20 gerichteter monoklonaler Antikörper wurde in zwei Phase-II-Studien zur schubförmigen MS (i.v. und s.c. MIRROR) untersucht und zeigte Wirksamkeit hinsichtlich der MRT-Aktivität (siehe Tabelle) (Bar-Or et al. 2018; Sorensen et al. 2014).

In den zwei nachfolgenden Phase-III-Studien (ASCLEPIOS I und II) zeigte die monatliche Gabe von 20 mg Ofatumumab s.c. gegenüber Teriflunomid Überlegenheit mit einer signifikanten Reduktion der Schubrate (ECTRIMS 2019). Die Phase-III-Studien werden als offene Extensionsstudien fortgeführt.

#### PPMS:

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

Ocrelizumab: Die Ergebnisse der OLYMPUS-Studie führten zur Phase-III-Studie mit Ocrelizumab, bei der nur PPMS-Patienten eingeschlossen wurden, die zwischen 18 und 55 Jahren alt waren und bei einem EDSS von  $\leq 5,0$  nicht länger als zehn Jahre und bei einem EDSS  $> 5,0$  nicht länger als 15 Jahre erkrankt waren (Montalban et al. 2017). Spezielle MRT-Merkmale wurden nicht als Einschlusskriterium definiert, ebenso war eine vorherige Progressionsrate nicht festgelegt, allerdings mussten alle Patienten Hinweise auf eine autochthone intrathekale IgG Synthese im Liquor zeigen (Nachweis von spezifischen oligoklonalen Banden im Liquor, pathologischer IgG Index).

Ocrelizumab zeigte in dieser Studie einen gering ausgeprägten positiven Effekt auf die Behinderungsprogression. Auch hier zeigten Subgruppenanalysen, dass jüngere Patienten (jünger als 45 Jahre) mit Kontrastmittel-anreichernden Läsionen am besten von der Therapie mit Ocrelizumab profitieren (EMA assessment report, S.129-131). Entsprechend stellt der G-BA mit Beschluss vom 27.04.2018 für Patienten mit früher PPMS einen geringen Zusatznutzen fest im Vergleich zur bestmöglichen unterstützenden Therapie.

#### Nebenwirkungen und Risiken:

Um das Risiko an Infusionsreaktionen vor allem bei der Initialgabe zu senken, wurde überwiegend, aber nicht in allen Studien, vor der Infusion Methylprednisolon i.v. appliziert und ein Antihistaminikum und ein Antipyretikum empfohlen. Es zeigten sich Infusionsreaktionen bei Ocrelizumab zwischen 35% und 39,9 % bei der Erstgabe von 300 mg und bis zu 44% bei der Gabe von 2.000 mg (Phase-II-Studie), bei Ofatumumab i.v. bei 23% (bei s.c. Gabe zeigten 52% Injektionsreaktionen) und bei Rituximab zwischen 54% und 67,1%. Allerdings sind die Daten nur bedingt vergleichbar, da unterschiedliche Begleitmedikationen eingesetzt wurden. Die meisten Infusionsreaktionen waren von milder bis moderater Schwere. In den Phase-III-Studien mit Ocrelizumab bei der schubförmigen MS zeigte sich die Rate von Herpesinfektionen bei Ocrelizumab-behandelten Patienten erhöht, schwerwiegende Infektionen traten nicht gehäuft auf, bei der Studie mit PPMS wurden dahingegen zwei tödliche Infektionen (pulmonal) bei Ocrelizumab-behandelten Patienten berichtet. Opportunistische Infektionen während der Ocrelizumab-Therapie bei MS-Patienten wurde bisher nicht berichtet. Allerdings sind diese in den Studienprogrammen mit Ocrelizumab bei rheumatoider Arthritis und Lupus erythematodes aufgetreten (z. B. Pneumocystis jirovecii und andere atypische Pneumonien, Histoplasmose, CMV-Retinitis), wobei hier Ocrelizumab in höherer Dosierung und zusätzlich zu einer anderen immunsuppressiven Therapie geprüft wurde (EMA assessment report, S 139-140 Emery et al. 2014). Eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) wurde bislang bei neun Patienten kurz nach Umstellung auf Ocrelizumab berichtet.

Bei acht Patienten lag eine Vortherapie mit Natalizumab (n=7) oder Fingolimod (n=1) vor. In einem Fall eines 78-jährigen Patienten mit langjähriger MS lag keine MS-Vortherapie vor, dieser Patient entwickelte ca. zwei Jahre nach Therapiebeginn mit Ocrelizumab eine PML und verstarb (<https://www.ocrelizumabinfo.global>). Die unter Rituximab beschriebenen PML-Fälle sind vor allem bei Patienten mit lymphoproliferativen Erkrankungen aufgetreten, aber auch bei Patienten mit einer autoimmunen Erkrankung wie z. B. rheumatoide Arthritis (2.56:100.000) oder andere (z. B. Lupus erythematodes, Granulomatose mit Polyangiitis, autoimmune Panzytopenie und Thrombocytopenia purpura) (Berger et al. 2018). Meist waren die Patienten kombiniert immunsuppressiv behandelt bzw. vorbehandelt (Carson et al. 2009). Unter langjähriger Therapie mit B-Zell-depletierenden Medikamenten können Immunglobulinmangelsyndrome auftreten, die mit schweren Infektionen einhergehen können (van Vollenhoven et al. 2015). Neoplasien wurden in den Studien mit Ocrelizumab mit einer leichten Häufung beschrieben (in der Studie mit PPMS Patienten, leicht erhöhte Inzidenz von Brustkrebs). Insgesamt ist bislang die Inzidenzrate für maligne Erkrankungen (insbesondere Brustkrebs) unter Ocrelizumab Therapie im Vergleich mit Inzidenzraten aus MS Registern nicht erhöht, wobei Langzeitdaten (länger als zehn Jahre) nicht vorliegen. Für Rituximab zeigten sich in einer Registeruntersuchung bei Rheumapatienten in Schweden (n=3.585) und in einer MS-Registerstudie aus Schweden (n=4.187) keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Krebserkrankung (Wadstrom et al. 2017; Alping et al 2020).

#### Adhärenz/Akzeptanz:

In den Phase-III-Studien zeigte sich eine gute Adhärenz zur Behandlung mit Ocrelizumab (86-89%). Die Akzeptanz der Therapie wird für Patienten bei zwei Therapiezyklen pro Jahr als hoch eingeschätzt.

aus Empfehlung A21: CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Ofatumumab<sup>1</sup>, Rituximab<sup>2</sup>) werden der Wirksamkeitskategorie 3 (Reduktion der Schubrate um > 60% im Vergleich zu Placebo oder > 40% im Vergleich zu Substanzen der Kategorie 1) zugeordnet.

Zum konkreten Einsatz von Ocrelizumab sei auf die **Kapitel A III.** sowie **Kapitel C** verwiesen.

## **IX. Alemtuzumab**

### Indikation laut Fachinformation:

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

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

#### Wirkmechanismus:

Alemtuzumab ist ein monoklonaler Antikörper, der sich gegen das CD52-Antigen richtet. Der Antikörper wurde initial zur Behandlung von Lymphomen entwickelt, dann aber in einer reduzierten Dosis bei der Multiplen Sklerose (MS) zur Anwendung gebracht.

In einer Dosis von 12 mg pro Tag i.v. wird Alemtuzumab im ersten Jahr an fünf aufeinander folgenden Tagen und nach einem weiteren Jahr an drei aufeinander folgenden Tagen infundiert. Bei Bedarf kann Alemtuzumab mit einem Abstand von jeweils mindestens zwölf Monaten zur vorherigen Gabe ein drittes und viertes Mal in der Dosis von 12 mg pro Tag i.v. an drei aufeinander folgenden Tagen gegeben werden. In dieser Anwendung führt Alemtuzumab zu einer nachhaltigen Depletion von Lymphozyten. Eine lang anhaltende Reduktion wird insbesondere für T-Helfer-Zellen beobachtet, wohingegen B-Zellen im Blut nach einigen Monaten wieder das Ausgangsniveau erreichen oder gar überschreiten (Freedman et al. 2013).

#### Wirksamkeit:

Alemtuzumab wurde erstmals in kleinen Pilotstudien bei der MS eingesetzt. In diesen Studien zeichnete sich eine Wirksamkeit bei schubförmig verlaufender MS (RRMS) ab. Bei Patienten mit sekundär progredienter MS (SPMS) wurde allerdings ein weiteres Fortschreiten der Behinderung unter der Behandlung beobachtet. In einer randomisierten kontrollierten Phase-II-Studie (CAMMS223) wurde Alemtuzumab gegen Interferon-beta 1a (Rebif® 44) getestet. Hier zeigte sich eine Überlegenheit von Alemtuzumab im Hinblick auf die beiden gleichberechtigten primären Endpunkte Schubrate und Zunahme einer über sechs Monate anhaltenden Behinderungsprogression (siehe Tabelle). In zwei nachfolgenden Phase-III-Studien bei RRMS wurde die Wirksamkeit von Alemtuzumab im Vergleich zu Interferon-beta 1a (Rebif® 44) mit den gleichen Endpunkten untersucht. In der CARE-MS II-Studie wurden Patienten eingeschlossen, die bereits vorher eine Immuntherapie erhalten hatten, in der CARE-MS I-Studie nur bisher unbehandelte Patienten (Cohen et al. 2012; Coles et al. 2012). In beiden Studien wurde eine signifikante Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Interferon-beta 1a beobachtet (siehe Tabelle). Hinsichtlich der Reduktion der Behinderungsprogression zeigten sich nur in der Care-MS II-Studie signifikante Effekte (siehe Tabelle).

Bei der Bewertung der Ergebnisse ist zu beachten, dass die Therapiegruppen nur für den Studienarzt verblindet waren (Patienten und behandelnde Ärzte waren über die Therapie informiert). Hierdurch sind die hohen Abbruchraten in den Interferon-beta1a-Gruppen (Care-MS II 32%, Care-MS I 16%) erklärbar. Zwei Cochrane Reviews konstatieren Hinweise geringer bis moderater Qualität auf eine Überlegenheit von Alemtuzumab im Vergleich zu Interferon-beta 1a im Hinblick auf klinische und MRT-Parameter (Riera and Gjm 2016; Zhang et al. 2017).

Die Ergebnisse der Care-MS I und II nachfolgenden Registerstudien zeigten bei mehr als der Hälfte der Patienten einen über fünf Jahre anhaltenden Effekt, allerdings benötigten 32 bzw. 41% einen dritten, 10% bzw. 12% einen vierten und 1,5% bzw. 1,6% einen fünften Therapiezyklus (Arnold et al. 2017; Coles et al. 2017). In einer weiteren Registerstudie zeigten Alemtuzumab-behandelte Patienten eine geringere Schubrate als Patienten unter Therapie mit Interferon-beta 1a oder Fingolimod (Kalincik et al. 2017). Im Vergleich zu Natalizumab fanden sich keine Unterschiede. Hinsichtlich der Behinderungsprogression wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Substanzen beobachtet. In Einzelfallbeschreibungen wurden unter Alemtuzumab schwere Krankheitsschübe beschrieben, die zeitlich in Zusammenhang mit der Rekonstitution der B-Zellen im peripheren Blut auftraten (Haghikia et al. 2017).

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

#### Nebenwirkungen und Risiken:

Gemäß den definierten Häufigkeitsangaben (sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $< 1/1.000$ )) finden sich in der Fachinformation folgende Nebenwirkungs-beschreibungen (es werden nur die herausgehobenen Nebenwirkungen gelistet):  
Sehr häufig: autoimmune Schilddrüsenerkrankungen, Infusionsreaktionen, Infektionen; häufig: Idiopathische Thrombozytische Purpura (ITP); gelegentlich: Störungen der roten und weißen Blutkörperchen; selten: Autoimmune Nierenerkrankungen; Häufigkeit nicht bekannt: Listeriose/Listerienmeningitis.

In den Phase-II- und -III-Studien traten unter Alemtuzumab bei 90-97% der Patienten Infusionsreaktionen auf. Hierbei standen Kopfschmerzen, Hautreaktionen, Fieber und Erbrechen im Vordergrund. Im Vergleich zur Interferon-beta 1a Gruppe treten gehäuft Infektionen auf. Nach Alemtuzumab-Gabe werden häufig Herpesinfektionen beobachtet, weshalb eine prophylaktische antivirale Therapie im ersten Monat nach der Gabe empfohlen wird. Weiterhin traten bei ca. 30% der Patienten Schilddrüsenfunktionsstörungen durch autoimmun vermittelte Schilddrüsenerkrankungen auf. Bereits im Studienprogramm wurden weitere sekundäre Autoimmunerkrankungen bis zu vier Jahre nach Alemtuzumab-Gabe beobachtet. Hierzu gehörten Thrombozytopenien (ca.1%) und Nierenerkrankungen (ca. 0,3%) auf. Insbesondere die ITP und das Goodpasture Syndrom stellen schwerwiegende, in Einzelfällen letal verlaufende Komplikation der Therapie dar (Cohen et al. 2012; Coles et al. 2008 und 2012; European Medicines Agency 2013). Durch ein engmaschiges Monitoring sind diese Komplikationen frühzeitig erkenn- und behandelbar, können jedoch trotzdem selten letal verlaufen. Außerdem wurden nach Marktzulassung nicht selten Listerieninfektionen (ca. 0,25%), z. T. mit letalem Ausgang, und andere opportunistische bakterielle Infektionen im Kontext einer Therapie mit Alemtuzumab beobachtet (Holmøy et al. 2017; Scolding 2017).

Die EMA hat im April 2019 eine Überprüfung von Lemtrada® eingeleitet (sog. Artikel 20-Verfahren), nachdem Berichte über neue immunvermittelte Erkrankungen (Autoimmunhepatitis, Hämophilie A, Hämophagozytisches Syndrom) und über akute kardiovaskuläre Ereignisse (myokardiale Ischämien einschl.

Infarkten, Hirnblutungen, Lungenblutungen, Dissektionen der hirnversorgenden Gefäße, Thrombozytopenien), einschließlich Todesfällen, eingegangen sind. Die kardiovaskulären Ereignisse sind an Tag eins bis drei nach Alemtuzumab-Infusion aufgetreten.

Als Ergebnis dieser Überprüfung wurde die Zulassung von Lemtrada® eingeschränkt und neue (oben genannte) Kontraindikationen festgelegt (EMA 15.11.2019).

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

#### Adhärenz/Akzeptanz:

In den Phase-III-Studien zeigte sich eine gute Adhärenz zur Behandlung mit Alemtuzumab (91-94%). Detaillierte Analysen zur Therapieadhärenz und Laborkontrollen außerhalb klinischer Studien liegen nicht vor. Im Hinblick auf die Akzeptanz der Therapie bei Patienten und behandelnden Neurologen spielen die aufwendige Gabe des Medikaments im Krankenhaus, die hohe Rate an zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen, die hohen Kosten und das engmaschige und langfristige Monitoring der Laborwerte eine Rolle (G-BA 2016).

aus Empfehlung A21: Alemtuzumab wird der Wirksamkeitskategorie 3 (Reduktion der Schubrate um > 60% im Vergleich zu Plazebo oder > 40% im Vergleich zu Substanzen der Kategorie 1) zugeordnet.

Zum konkreten Einsatz von Alemtuzumab sei auf die **Kapitel A III.** sowie **Kapitel C** verwiesen.

## X. Andere Immuntherapeutika

### X.1. Azathioprin, Methotrexat, Cyclophosphamid

#### Indikation laut Fachinformation:

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

#### Azathioprin

Bei AZA bzw. dessen Metaboliten-6-Mercaptopurin handelt es sich um ein Purinanalagon, das nach Einbau in die DNA stoffwechselaktiver Zellen, wie z. B. Lymphozyten, zum DNA-Strangabbruch und Apoptose führt. Zusätzlich führt es zur Hemmung der Purin-Biosynthese, einem wichtigen Schritt in der DNA/RNA de novo Synthese und damit zur Hemmung der Aktivierung und Differenzierung von Lymphozyten. Laut gültiger Zulassung ist AZA „angezeigt bei schubförmiger Multipler Sklerose, wenn eine immunmodulatorische Therapie angezeigt und eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist, oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde“. Damit ist AZA ein Reservemittel in der Behandlung der MS. Die Zulassung von AZA basierte auf einer Metaanalyse von sieben kleineren Einzel- und Doppelblind-Studien mit insgesamt 793 MS Patienten mit unterschiedlichen Verlaufsformen, d. h. auch Patienten mit progredienten Verläufen.

Die Metaanalyse ergab keine signifikante Reduktion der Behinderungsprogression (Yudkin et al. 1991). Allerdings wurde eine signifikante Reduktion der Schubrate unter AZA errechnet. Eine kleine einfach-verblindete Studie zeigte keine Unterlegenheit von AZA im Vergleich zu Beta-Interferon-Präparaten (Massacesi et al. 2014), ein Zusatznutzen aus der Kombination von AZA mit Beta-Interferon-Präparaten ergibt sich nicht (Havrdova et al. 2009; Gold, 2008). Neben der dosisabhängigen Hepatotoxizität und der Lymphopenie gehört das erhöhte Malignomrisiko, zunehmend nach zehn Jahren Exposition zum Nebenwirkungsprofil des AZA.

Nach Ausschluss chronischer Infektionen und Malignomen erfolgt zunächst die Gabe einer Testdosis (50 mg) zur Prüfung der Verträglichkeit unter Kontrolle der Leberwerte. Unter der Therapie (Zieldosis 2 – 3 mg/kg KG) sind regelmäßige Blutbild- und Leberenzym-Untersuchungen obligatorisch (anfangs wöchentlich, nach acht Wochen monatlich).

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

### Methotrexat, Cyclophosphamid

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

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

## **X.2. Mitoxantron**

### Indikation laut Fachinformation:

Die Anwendung von Mitoxantron wurde 2016 im Rahmen der Vereinheitlichung der Zulassung weiter eingeschränkt. Es ist nun nur noch zugelassen für die Behandlung von Patienten mit hochaktiver schubförmiger MS verbunden mit sich rasch entwickelnder Behinderung, für die keine alternativen Therapieoptionen bestehen (EMA-Review am 28.04. 2016).

### Wirkmechanismus:

Mitoxantron ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Anthracendione und wirkt über verschiedene Wirkmechanismen zytotoxisch. Seine immunsuppressive Wirkung beruht auf der Wachstumshemmung von B- und T-Lymphozyten sowie Makrophagen. Die empfohlene Dosis ist 12 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KÖF) alle drei Monate. Mitoxantron führt zu einer individuell unterschiedlich ausgeprägten Myelosuppression, deren Ausmaß und Dauer bei der Dosis zu berücksichtigen ist. Die maximale Lebensgesamtdosis sollte in der Regel 72 mg/m<sup>2</sup> KÖF nicht überschreiten (EMA 2016).

### Wirksamkeit:

In der für die Zulassung relevanten, zweijährigen, dreiarmigen sog. MIMS-Studie wurden 194 Patienten mit schubförmiger oder sekundär chronisch progredienter MS eingeschlossen, definiert über einen Ausgangs-EDSS von 3,0 bis 6,0 und einen Anstieg des EDSS in den letzten 18 Monaten von mindestens einem Punkt. Der Anteil der Patienten in der Hochdosisgruppe (12 mg/m<sup>2</sup> KÖF) (n=60), die schubfrei blieb, war mit 57% versus 36% höher als in der Plazebo-Gruppe (n=64). Auch war der Anteil der Patienten in der 12 mg/m<sup>2</sup> KÖF-Gruppe, die einen nach drei Monaten bestätigten EDSS-Anstieg hatten, mit 8% geringer als in der 5mg/m<sup>2</sup> KÖF- (14%) oder der Plazebo-Gruppe (22%) (Hartung et al. 2002).

### Nebenwirkungen und Risiken:

Wesentliche Einschränkungen bei dieser Behandlung sind die führend dosisabhängig kumulativ auftretende Kardiotoxizität und das Langzeitrisiko therapie-assoziiierter Leukämien, einschließlich tödlich verlaufender Fälle von akuter myeloischer Leukämie (AML) (Martinelli et al. 2013). Kardiotoxizität kann jederzeit während der Mitoxantron-Therapie auftreten, das Risiko steigt jedoch mit kumulativer Dosis (EMA 2016). Im Anschluss an jeden Behandlungszyklus sind zur Erfassung des Leukozytennadirs in den ersten Wochen häufige Blutbildkontrollen notwendig. Die Kardiotoxizität erfordert regelmäßige Echokardiographiekontrollen bis zu fünf Jahre nach Beendigung der Behandlung.

Zudem besteht aufgrund der Genotoxizität von Mitoxantron die Notwendigkeit für Männer und Frauen, effektive kontrazeptive Maßnahmen während und bis vier Monate (Frauen) bzw. sechs Monate (Männer) nach der Therapie durchzuführen (EMA 2016). Zu den häufigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) zählen unter anderen Infektionen (einschließlich mit tödlichem Ausgang), Blutbildveränderungen sowie kardiale Ereignisse wie Arrhythmie, Veränderungen im Elektrokardiogramm oder eine verminderte linksventrikuläre Auswurfraction. Unter den gelegentlich auftretenden UAWs finden sich neben der AML und der Kardiomyopathie eine anhaltende Knochenmarksuppression, anaphylaktische Reaktionen und die Hepatotoxizität (EMA 2016).

Zum konkreten Einsatz von Mitoxantron sei auf die **Kapitel A III.** sowie **Kapitel C** verwiesen.

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

## XI. Sonstige Therapien

### XI.1. Autologe Stammzelltransplantation (aHSCT)

Die Idee, die MS durch einen „Reset“ des Immunsystems zu behandeln, ist nicht neu und wird auch durch die neueren zelldepletierenden Immuntherapeutika verfolgt bzw. mitunter instrumentalisiert.

Als die am weitesten reichende Form einer Ablation und Repopulation des Immunsystems wird die autologe Stammzelltransplantation (aHSCT) seit Mitte der 1990er Jahre untersucht. Mitte 2019 waren beim europäischen Knochenmarkstransplantationsnetzwerk 1.444 Fälle dokumentiert (Sharack et al. 2019), und es liegen acht retrospektive Fallserien, sechs prospektive einarmige Studien und zwei randomisiert-kontrollierte Studien (RCT) vor (Cohen et al. 2019). In der 2019 publizierten größeren RCT (Burt et al. 2019) zeigten in einem Zeitraum von zwei Jahren drei von 52 Patienten unter Transplantation eine EDSS-Progression von mind. einem Punkt – gegenüber 34 von 51 Patienten, die auf ein MS-Medikament (u. a. Natalizumab (n=21)) eingestellt worden waren.

Alemtuzumab, Ocrelizumab oder Cladribin wurden in der Kontrollgruppe allerdings nicht eingesetzt. Die therapiebedingte Mortalität des Verfahrens hat stark abgenommen und lag in den letzten Jahren unter den dokumentierten Behandlungsfällen unter 1% (Muraro et al. 2017).

Auf dem Boden der derzeitigen Evidenz haben die europäischen und amerikanischen Gesellschaften für Knochenmark- und Stammzelltransplantation 2019 unter neurologischer Beteiligung Empfehlungen zum Einsatz der aHSCT bei MS konsentiert (Cohen et al. 2019; Sharack et al. 2019). Beide Organisationen sehen in der autologen Knochenmarktransplantation bei hochaktiver MS mit schneller Behinderungsprogression und Versagen mindestens einer medikamentösen Immuntherapie eine Option. Eine klare Option sei sie vor allem bei hochaktiven schubförmigen Verläufen. Ein Nutzen bei chronischen Verläufen ist nicht auszuschließen, solange noch eine deutliche entzündliche Aktivität besteht.

Der europäische Konsensus empfiehlt aber zudem weitere Studien mit hochwirksamen Substanzen (aus der Wirksamkeitskategorie 3 dieser Leitlinie) als Komparator und die fortgesetzte Dokumentation in Registern, um den Stellenwert der aHSCT auch gegenüber den potenteren neueren Medikamenten beurteilen zu können. Aktuell sind dazu weltweit mehrere Studien aufgelegt, eine auch in Deutschland (Sharack et al. 2019).

Darüber hinaus wird die Durchführung der aHSCT nur in Zentren empfohlen, die JACIE-akkreditiert sind (<https://www.ebmt.org/jacie-accreditation>) und in denen eine enge Kooperation zwischen Neurologen und Transplantateuren besteht.

Dieser Einschätzung und Empfehlung schließt sich die Kommission an.

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

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

## XI.2. Biotin

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

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

Im „MS-SPI“ Trial (Tourbah et al. 2016) wurden PPMS-/SPMS-Patienten mit einem EDSS von mind. 4,5 untersucht. 103 Patienten erhielten über ein Jahr hochdosiert Biotin (MD1003) (3x 100 mg täglich; das entspricht der 10.000fachen empfohlenen täglichen Menge) und 51 Patienten Placebo-*add-on* zu einer bestehenden immunmodulatorischen Therapie; im zweiten Jahr erhielten alle Patienten das Biotin.

Primärer Endpunkt war eine Besserung des EDSS oder eine Besserung der Gehgeschwindigkeit (im „timed 25 feet walk“ (T25-FW) des MSFC). Der primäre Endpunkt wurde von 13 Patienten (neun SPMS-Patienten, vier PPMS-Patienten) unter Biotin gegenüber keinem Patient unter Placebo erreicht, und eine vergleichbare Ansprechrate fand sich auch bei den Patienten, die im zweiten Jahr von Placebo auf Biotin umgestellt wurden. Allerdings fanden sich bei elf von 47 mit Biotin behandelten Patienten in einem cMRT nach zwölf Monaten neue Läsionen (gegenüber drei von 23 unter Placebo; 23,4% versus 13,0%). Außerdem kam es im zweiten Jahr bei sieben Patienten (7,7%) aus der Gruppe, die in beiden Jahren Biotin erhalten hat, zu Schüben gegenüber zwei in der vormaligen Placebo-Gruppe (4,8%).

In der „MS-ON“ Studie (Tourbah et al. 2018) wurde der Effekt von Biotin auf die Erholung einer Optikusneuritis untersucht (65 Patienten unter Biotin versus 28 Patienten unter Placebo). Hier zeigte sich nach 24 Wochen kein signifikant besserer Effekt.

Zusätzlich wurde 2016 eine große internationale Phase-III-Studie („SPI2“, NCT02936037) aufgelegt. In diese Studie wurden 642 Patienten mit progredienter MS in Nordamerika, Europa und Asien eingeschlossen.

Primärer Endpunkt war erneut die Verbesserung des EDSS oder des T25-FW innerhalb von 15 bis maximal 27 Monaten Behandlungsdauer, sekundäre Endpunkte die relative Risikoreduktion einer zunehmenden Behinderung, Änderungen im T25-FW und der globale klinische Eindruck einer Wirksamkeit. Wie inzwischen (März 2020) bekannt wurde, hat die Studie weder den primären Endpunkt noch einen der sekundären Endpunkte erreicht (Medday 2020).

2016 wurde MD1003 in Frankreich zur Behandlung progredienter Formen der MS im Rahmen eines Compassionate Use Programms (CUP) erstattungsfähig. Ein erster Zulassungsantrag wurde jedoch 2017 einvernehmlich mit der EMA von der Firma zurückgezogen, da die bis dahin verfügbaren Daten nicht geeignet waren, die Wirksamkeit der Behandlung zu belegen. Seit Ende 2018 konnten keine weiteren Patienten in das CUP eingeschlossen werden, und Anfang 2019 wurde das Programm beendet. Eine bizenrische Kohortenstudie an 178 Patienten aus dem CUP ergab keinen klaren Hinweis auf eine klinisch relevante Besserung der Patienten nach einem Jahr (Couloume et al. 2019). Zusammengefasst ist damit die Wirksamkeit von Biotin bei progredienter MS nicht belegt. Zudem ist zu beachten, dass die Einnahme von hochdosiertem Biotin die Ergebnisse von Laboruntersuchungen, die auf einer Streptavidin-/Biotin-Nachweisteknik beruhen, relevant verfälschen kann (je nach Analysetechnik entweder falsch hohe/positive oder falsch niedrig/negative Ergebnisse). Dies betrifft auch Analyte der Notfalldiagnostik (z. B. Troponin), sodass daraus ein nicht unerhebliches Sicherheitsrisiko entstehen kann (Rote-Hand-Brief 2019; FDA-Warnung 2017).

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

### XI.3. Ernährung

Neben einer genetischen Disposition sind die Entstehung und der Verlauf der MS wesentlich von Umweltfaktoren geprägt. Die Ernährung als veränderlicher Umweltfaktor steht aktuell im Fokus, v. a. mit der Frage, ob spezifische Diäten den Verlauf der Erkrankung verbessern können. Dass die Ernährung grundsätzlich von Bedeutung sein kann, legen nicht zuletzt die in den letzten Jahren erlangten Erkenntnisse zur Rolle des Mikrobioms und des Darms als immunologischem Organ nahe; es erscheint auch plausibel, dass mit der Ernährung der im Rahmen der Erkrankung auftretende oxidativer Stress positiv beeinflusst werden könnte.

Studien zur Wirkung von Antioxidantien zeigen zwar Effekte in experimentellen Arbeiten, bisher konnte jedoch kein konsistenter klinischer Effekt nachgewiesen werden. Dies gilt auch für Nahrungsinhaltsstoffe, die den Energiehaushalt und die neuronale Funktion/Regeneration unterstützen (Holton et al. 2019; Marx et al. 2019). Demgegenüber kann aber als bewiesen gelten, dass Mangelzustände, z. B. an bestimmten Vitaminen, das Risiko für das Auftreten einer MS erhöhen können und auch bei Erkrankten ausgeglichen werden sollen.

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

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

**Empfehlung B12 (starker Konsens):** MS-Patienten sollte zu einer nach aktuellen Ernährungsstandards ausgewogenen Ernährung geraten werden. Diese sollte sich an den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung ([www.dge.de](http://www.dge.de)) orientieren.

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

#### XI.4. Vitamin D

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

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

Nur ein kleiner Teil des Vitamin-D-Bedarfs wird über die Nahrung gedeckt, und die Empfehlungen zur notwendigen täglichen Zufuhr werden bis heute diskutiert (Cashman et al. 2017). Klar ist jedoch, dass Vitamin D in hohen Dosen schädlich oder sogar toxisch sein kann. Eine dauerhafte Zufuhr von 4.000 IE (EFSA 2012) bis zu 10.000 IE (McCullough et al. 2019) Vitamin D3 täglich gilt für Erwachsene als sicher; bei langfristig verabreichten deutlich höheren Dosen drohen durch eine Hyperkalzämie Nierenschäden und eine Osteoporose.

Daher sind Risiken durch das - trotz fehlender Studien zur Wirksamkeit - seit einigen Jahren propagierte „Coimbra-Protokoll“, bei dem Vitamin D3 anhand des Parathormon-Spiegels auf Tagesdosen von bis zu 60.000 IE titriert wird, nicht auszuschließen. Auch gibt es Hinweise darauf, dass Vitamin-D-Dosierungen, die zu einer Hyperkalzämie führen, proinflammatorische und somit negative Effekte auf Autoimmunerkrankungen haben können (Häusler et al. 2019).

Epidemiologische Studien zeigen eine höhere Prävalenz der MS in Breitengraden mit geringerer Sonnenlichtexposition (Simpson et al. 2019), und dieses Phänomen ist zumindest zum Teil Vitamin-D-vermittelt (Hedström et al. 2019; Smolders et al. 2019). Zumindest unter Kaukasiern ist das Risiko, an einer MS zu erkranken, bei niedrigen Vitamin-D-Spiegeln erhöht (Munger et al. 2006 und 2017; Langer-Gould et al. 2018; Salzer et al. 2012), wobei nicht klar ist, ob dies auf vulnerable Lebensphasen (z. B. die Adoleszenz) beschränkt ist. In einer retrospektiven Analyse einer großen KIS-Kohorte konnte zudem gezeigt werden, dass der Vitamin-D-Spiegel auch einen Einfluss auf Krankheitsschwere und -verlauf der multiplen Sklerose zu haben scheint (Ascherio et al. 2014).

Erste kleinere Studien konnten jedoch nicht beweisen, dass eine Vitamin-D-Supplementierung den Verlauf der Erkrankung prospektiv positiv beeinflussen kann (Jagannath et al. 2018), einschließlich der kürzlich publizierten Studien SOLAR (Hupperts et al. 2019) und CHOLINE (Camu et al. 2019). In beiden Studien erhielten die Patienten Vitamin D3 als Add-On zu einer Interferon-beta Therapie. In SOLAR wurden 229 Patienten 1:1 auf eine Hochdosistherapie von bis zu 350 µg Vitamin D3 (14.007 IE) täglich versus Plazebo randomisiert. Der Anteil der Patienten, die nach 48 Wochen als primären Endpunkt einen sogenannten NEDA-3 Status erreichten (keine Schübe, keine Progression, keine MRT-Aktivität), unterschied sich nicht signifikant, allerdings zeigten sich signifikante positive Effekte in der MRT-Aktivität.

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

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

**Empfehlung B16 (starker Konsens):** Vitamin-D-Ultra-Hochdosistherapien sollen nicht verabreicht werden, da dabei ein gesundheitliches Risiko nicht auszuschließen ist.

## XII. Übersicht Jahrestherapiekosten MS-Immuntherapeutika

| Medikament   | Dosierung  | Kosten pro Jahr <sup>1</sup> ausgehend vom Herstellerabgabepreis <sup>2</sup> | Preiskategorie <sup>3</sup> |
|--------------|--|---|-----------------------------|
| Aubagio®     | 14 mg p.o. 1x tägl.  | 10.505 €  | €€                          |
| Avonex®      | 30 mcg i.m. 1x /Woche  | 17.588 €  | €€€                         |
| Betaferon®   | 250 µg s.c. alle 2 Tage  | 15.607 €  | €€€                         |
| Clift®       | 20 mg s.c. 1x tägl.  | 11.062 €  | €€                          |
| Copaxone®    | 20 mg s.c. 1x tägl. ODER 40 mg s.c. 3x / Woche<br>- Copaxone 20 mg 1x tägl.<br>- Copaxone 40 mg 3x / Woche                             | 13.622 €<br>11.644 €  | €€<br>€€                    |
| Extavia®     | 250 µg s.c. alle 2 Tage  | 13.715 €  | €€                          |
| Gilenya®     | 0,5 mg p.o. 1x tägl.   | 17.864 €  | €€€                         |
| Lemtrada®    | 5x 12 mg i.v. (1. Jahr)<br>3x 12 mg i.v. (2. Jahr)   | 1. Jahr: 44.928 €<br>2. Jahr: 26.957 €<br>1./2. Jahr à: 35.942 €              | €€€€€ <sup>4</sup>          |
| Mavenclad®   | Patient mit 75 kg KG:<br>2x7 Tabletten im 1. und 2. Behandlungsjahr  | 1./2. Jahr à: 22.908 €  | €€€€ <sup>4</sup>           |
| Mayzent®     | 2 mg p.o. 1x tägl.<br>1 mg p.o. 1x tägl.   | 24.116 €<br>24.116 €  | €€€€<br>€€€€                |
| Mitoxantron® | 12 mg / m <sup>2</sup> KÖF / 3 Monate (Annahme KÖF: 175 cm, 75 kg -> 1,9 m <sup>2</sup> )<br>- Ralenova®<br>- günstigstes MS-Generikum | 1.295 €<br>1.063 €  | €<br>€                      |
| Ocrelizumab® | 2x 600 mg i.v. / Jahr  | 20.500 €  | €€€€                        |
| Plegridy®    | 125 µg s.c. 1x / 2 Woche   | 19.168 €  | €€€                         |
| Rebif®       | 22 µg ODER 44 µg 3x / Woche<br>- Rebif 22 µg<br>- Rebif 44 µg  | 16.071 €<br>19.872 €  | €€€<br>€€€                  |
| Rituximab    | Dosis: 1.000 mg i.v. alle 6 Monate<br>- Mabthera®<br>- Rixathon®<br>- Truxima®   | 6.512 €<br>5.751 €<br>5.612 €   | €<br>€<br>€                 |
| Tecfidera®   | 240 mg 2x tägl.  | 9.540 €   | €                           |
| Tysabri®     | 300 mg i.v. / 4 Wochen   | 25.145 €  | €€€€                        |
| Zeposia®     | 0,92 mg 1x tägl.   | 21.506 €  | €€€€                        |

<sup>1</sup> nach Lauertaxe Stand 01.05.2020 (Zeposia®: 01.08.2020); unter Annahme der günstigsten Packungsgrößen und ohne Eindosierungen. Auf volle Euro-Beträge gerundet.

<sup>2</sup> jegliche Rabatte sind unberücksichtigt.

<sup>3</sup> € < 10.000, €€ 10.000 bis 15.000, €€€ 15.000 bis 20.000, €€€€ 20.000 bis 30.000, €€€€€ > 30.000

<sup>4</sup>eingeschränkte Vergleichbarkeit der Preiskategorien der zyklischen Therapien mit den Dauertherapien.

**XIII. Anhang****1. Studientabelle Beta-Interferone**

| Studie       | Design (Dauer)           | Vergleichsgruppe (Patientenzahl)                    | Patienten Charakteristika         | Endpunkt Schub (CDMS, schubfreie)   | Endpunkt Progression (3 oder 6 Monate bestätigter EDSS)   | Anmerkungen  | Qualität | REF                             |
|--------------|--------------------------|---|-----------------------------------|---|---|--|----------|---------------------------------|
| BENEFIT 2006 | 2 Jahre                  | IFN $\beta$ (305) versus Plazebo (182)              | < 2 Monate KIS mit 2 Läsionen     | Nach 2 Jahren: P 44%, IFN $\beta$ 26%, AR 18,1 (CI: 9,2-26,94), RR 41,3 (CI: 241,-54,6)                                   | 3 Jahre: IN $\beta$ 14% versus P 23%<br>5 Jahre: IFN $\beta$ 27% versus P 38%<br>8 Jahre IFN $\beta$ 24,5% versus P 22,5%<br>11 Jahre: P 24,3%, IFN $\beta$ 18,6%                         | In Kernstudie keine Beeinträchtigung berichtet, FUs mit Dropouts | ++       | (1)<br>(2)<br>(3)<br>(4)<br>(5) |
| ETOMS 2001   | 2 Jahre                  | IFN $\beta$ (154) versus Plazebo (155)              | < 2 Monate KIS mit 3 Läsionen     | Nach 2 Jahren: P 45%, IFN $\beta$ 34%, AR 11 (CI: 0,2-21,9)<br>RR 24,6 (CI: 0,1-43,2)                                     | IFN $\beta$ 15% versus P 20%<br>AR 5,2 (CI: -3,3-13,7)  | Keine Follow-ups   | ++       | (6)                             |
| CHAMPS 2000  | 18 Monate                | IFN $\beta$ (193) versus Plazebo (190)              | < 27 Tage KIS mit 2 Läsionen      | Nach 3 Jahren: P 50%, IFN 35%, AR 14,8 (CI: 4,97-24,6) RR 29,5 (CI: 10,6-44,5)  | 5 Jahre: keine Zahlen in Publikation<br>10 Jahre: nur EDSS-Gruppen berichtet  | In Kernstudie keine Beeinträchtigung berichtet                   | +        | (7)                             |
| Clerico 2008 | Cochrane Metaanalyse KIS | N=1160, IFN $\beta$ (639) versus P (521)            | KIS mit MRT mit 3 Läsionen        | Nach 1 Jahr: OR 0,53 (0,40-0,71)<br>Nach 2 Jahren OR 0,52 (0,38-0,70)   | -   | Keine Progressionsanalysen                                       | +++      | (8)                             |
| Betaferon    | 3 Jahre                  | IFN 1,6 (111), IFN $\beta$ 8,0 (124), Plazebo (123) | 2 Schüben in 2 Jahren, EDSS < 5,5 | Nach 3 Jahren: P 14%, IFN $\beta$ 1,6 18%, IFN $\beta$ 8,0 22%.<br>AR 1,6 1,9 (CI: -7,3 bis 11) AR 8,0 (CI: -15 bis 17,4) | P 72%, IFN $\beta$ 1,6 72%, IFN $\beta$ 8,0 73%, AR -0,1 (CI: -11,3- 11,1), AR 8,0 7,4 (CI: -3,3-18,1)<br>16 Jahre: keine EDSS-Progressdaten, kein Unterschied in EDSS 6, Konversion SPMS |  | ++       | (9)                             |

|           |                           |   |   |  |  |   |     |                      |
|-----------|---------------------------|---|---|--|--|---|-----|----------------------|
|           |                           |   |   |  | 21 Jahre: keine EDSS-Daten   |   |     |                      |
| PRISMS    | 2 Jahre                   | IFNβ 22ug (189), IFNβ 44ug (184) versus Plazebo (187)               | 2 Schübe in 2 Jahren                    | Nach 2 Jahren: P 16%, IFNβ 22ug 27%, IFNβ 44ug 32, AR 22ug 10,9 (CI: 2,7-19,2), AR 44ug 16 (CI: 7,5-24,6)              | P 36,4%, IFNβ 44ug 26,6% AR 9,7 (CI: 0,33-19,13)<br>4 Jahre: P 54%, IFNβ 44%<br>8 Jahre: P 67%, IFNβ 60%<br>15 Jahre: Keine Daten nach Gruppen |   | ++  | (10)                 |
| MSCRG     | 104 Wochen                | IFNβ (158) versus Plazebo (143)                                     | 2 Schübe in 3 Jahren, EDSS 1-3,5        | Nach 104 Wochen für n=172: P 26%, IFNβ 38%, AR 11,2 (CI:-2,6 bis 25,0)   | Nach 104 Wochen für n=301: P 65%, IFNβ 78%, AR 12,8 (CI: 2,7-22,96)<br>15 Jahre: keine Daten nach Gruppen                                      | Frühzeitiger Abbruch, deshalb Schubsample kleiner | ++  | (11)<br>(12)<br>(13) |
| ADVANCE   | Phase III (48 Wochen)     | PEG-IFNβ 2/Monat (512), PEG-IFNβ 1/Monat (500) versus Plazebo (500) |   | Nach 48 Wochen: P 72%, IFNβ 2/Monat 82%, IFNβ 1/Monat 79%, AR 2/Monat 10,8 (CI: 5,7-15,97). 1 Monat 7,4 (CI: 2,1-12,7) | Nach 48 Wochen: P 90%, IFNβ 2/Monat 94%, IFNβ 1/Monat 94%, AR 2/Monat 3,9 (CI: 0,6-7,3). 1 Monat 3,8 (CI: 0,4-7,2)                             |   | ++  | (14)                 |
| Rice 2001 | Cochrane Metaanalyse RRMS | n=1301 IFNβ (658) versus Plazebo (643)                              | RRMS, 2 Schübe in 2 Jahren vor Studie   | P 55% IFNβ 69%, AR 14% (CI: 8 bis 20)  | P 29% IFNβ 20% AR 9 (CI: 3-14)   | Worst-case Szenario ohne signifikanten Effekt     | +++ | (15)                 |
| EUSPMS    | Phase III (3 Jahre)       | IFNβ (360) versus Plazebo (358)                                     | 2 Schübe oder EDSS-Progress in 2 Jahren |  | 6 Monate bestätigt: P 49% IFNβ 41%. AR 8,6 (CI: 1,3-15,9)  |   | ++  | (16)                 |
| USPMS     | Phase III (3 Jahre)       | IFNβ (631) versus Plazebo (308)                                     | EDSS-Progress in 2 Jahren               | Keine schubfreien berichtet  | 6 Monate bestätigt: P 34% IFNβ 36%. AR 1,6 (CI: -8,0-4,9)  |   | ++  | (17)                 |
| SPECTRIMS | Phase III (3 Jahre)       | IFNβ (413) versus Plazebo (205)                                     | 1 EDSS in 2 Jahren schlechter           | Keine Schubfreien berichtet  | 3 Monate bestätigt: P37% IFNβ 41% AR-4,2 (CI: 17,5 bis -7,04)  |   | ++  | (18)                 |

|                |                     |  |                               |   |  |  |     |      |
|----------------|---------------------|--|-------------------------------|---|--|--|-----|------|
| IMPACT         | Phase III (3 Jahre) | IFNβ (217) versus Plazebo (219)          | Krankheitsprogress im Vorjahr | Keine Schubfreien berichtet                                     | 3 Monate bestätigt: P 27%, IFNβ 26% AR 1,7 (CI: -6,7-9,8)  |  | ++  | (19) |
| La Mantia 2012 | Phase III (3 Jahre) | N=3122 IFNβ (1829) versus Plazebo (1293) | SPMS                          | Schubfreie in 3 Jahren: P 53% IFNβ 46,7% AR 6,3 (CI: 2,4-10,22) | Progression nach 6 Monaten:<br>P 41% IFNβ 38,3% AR 2,7 (CI: 7,0 bis-1,6)<br>3 oder 6 Monatsprogression:<br>Bei Analyse der Pat. mit Schüben vor Studie: P 39,4% IFNβ 46,5% AR 7,1 (CI: 13-1) |  | +++ | (20) |

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

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

### Allgemeine Legenden

RR, relative Risikoreduktion, AR, absolute Risikoreduktion, CDMS, klinisch definitive MS

### Referenzen

- (1) Kappos,L, Traboulsee A, Constaninescu C et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. Neurology, 2006. 67(6):944-53.
- (2) Kappos L, Polman C H, Freedman M S et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. Neurology, 2007. 67(7):1242-9.
- (3) Kappos L, Freedman M S, Polman et al. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. Lancet Neurol, 2009. 8(11):987-97.
- (4) Edan G, Kappos L, Montalban X et al. Long-term impact of interferon beta-1b in patients with CIS: 8-Year follow-up of BENEFIT. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014. 85(11):1183-9.
- (5) Kappos L, Edan G, Freedman M S et al. The 11-year long-term follow-up study from the randomized BENEFIT CIS trial. Neurology, 2016. 87(10):978-87.
- (6) Comi G, Filippi M, Barkhof F et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. Lancet, 2001. 357(9268):1576-82.

- (7) Jacobs L D, Beck R W, Simon J H et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2000. 343:898-904
- (8) Clerico M, Faggiono F, Palace J et al. Recombinant interferon beta or glatiramer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008. (2):CD005278.
- (9) The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*, 1993. 43(4):655-61.
- (10) No authors listed. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon B-1a in relapsing / remitting multiple sclerosis. *Lancet*, 1998. 352(9139):1498-504.
- (11) Jacobs L D, Cookfair D L, Rudick R A et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol*, 1996. 39(3):285-94.
- (12) Rudick R A, Goodkin D E, Jacobs L D et al. Impact of interferon beta-1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. *Neurology*, 2001. 57(12 Suppl 5):S25-30.
- (13) Bermel R A, Weinstock-Guttman B, Bourdette D et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 15-year follow-up study. *Mult Scler*, 2010. 16(5):588-96.
- (14) Calabresi P A, Kieseier B C, Arnold D L et al. Pegylated interferon  $\beta$ -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol*, 2014. 13(7):657-65.
- (15) Rice G P, Inorvaia B, Munari L et al. Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001. 2001(4):CD002002.
- (16) No Authors listed. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Lancet*, 1998. 352(9139):1491-7.
- (17) Panitch H, Miller A, Paty D et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology*, 2004. 63(10):1788-95.
- (18) Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-Beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group. Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. *Neurology*, 2001. 56(11):1496-504.
- (19) Cohen J A, Cutter G R, Fischer J S et al. Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology*, 2002. 59(5):679-87.
- (20) La Mantia L, Vacchi L, Rovaris M et al. Interferon  $\beta$  for secondary progressive multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013. 84(4):420-6.

## 2. Studientabelle Glatiramerotide

| Studie                                     | Design (Dauer)  | Vergleichsgruppe (Patientenzahl)  | Patienten Charakteristika  | Endpunkt Schubrate <sup>1</sup>                  | Endpunkt Progression <sup>2</sup>                             | Anmerkungen   | Qualität | REF |
|--|---|---|--|--|---|---|----------|-----|
| PreKISe                                    | Phase III (bis zu 36 Monate)                          | Glatirameracetat 20 mg/d s.c. (243) versus Plazebo (238)                                  | KIS mit monofokaler Manifestation, ohne Vortherapie 18-45 Jahre      |  |   | 0,24 versus 0,43 ***<br>Konversion in klinisch definierte MS (RR 45%, AR 0,19)                    | +++      | (1) |
| PreKISe Extensionstudie                    | Phase III Unverblindete Extensionsstudie (24 Monate)  | Frühe (198) versus verzögerte (211) Behandlung mit Glatirameracetat 20 mg/d s.c.          | KIS mit monofokaler Manifestation, ohne Vortherapie 18-45 Jahre      |  |   | 0,34 versus 0,56 ***<br>Konversion in klinisch definierte MS (RR 41%, AR 0,22)                    | +        | (2) |
| Copolymer 1 MS Study Group                 | Phase III (24 Monate)                                 | Glatirameracetat 20 mg/d s.c. (125) versus Plazebo (126)                                  | RRMS, ohne Vortherapie 18-45 Jahre EDSS 2,5 (0-5)                    | 0,59 versus 0,84 ** (RR 29%, AR 0,25)            | 21,6% versus 24,6% <sup>ns</sup> (RR 12%, AR 3%) <sup>3</sup> |   | +++      | (3) |
| Copolymer 1 MS Study Group Extensionstudie | Phase III Unverblindete Extensionsstudie (36 Monate)  | Frühe (101) versus verzögerte (107) Behandlung mit Glatirameracetat 20 mg/d s.c.          | RRMS, ohne Vortherapie 18-45 Jahre EDSS 2,5 (0-5)                    | 0,26 versus 0,28 <sup>ns</sup> (RR 7%, AR 0,02)  |   |   | +        | (4) |
| GALA                                       | Phase III (12 Monate)                                 | Glatirameracetat 40 mg s.c. 3x/Woche (943) versus Plazebo (461)                           | RRMS, nicht und vorbehandelte Patienten 18-55 Jahre EDSS 2,5 (0-5,5) | 0,33 versus 0,51 *** (RR 34%, AR 0,18)           | 4,5 % versus 3,7% <sup>ns</sup> 3                             |   | +++      | (5) |
| BECOME                                     | Randomisierte, aktiv kontrollierte Studie (12 Monate) | Glatirameracetat 20 mg/d s.c. (39) versus Interferon-beta-1b 250 µg alle 2 Tage s.c. (36) | KIS oder RRMS, ohne Vortherapie Patienten 18-55 Jahre EDSS 2 (0-5.5) | 0,33 versus 0,37 <sup>ns</sup> (RR 11%, AR 0,04) |   | 21% versus 21% <sup>ns</sup><br>Frei von Krankheitsaktivität im MRT nach 24 Monaten (RR 0%, AR 0) | +        | (6) |

|                |   |   |   |   |  |  |     |      |
|----------------|---|---|---|---|--|--|-----|------|
| Calabrese 2012 | Randomisierte Parallel-Gruppen-Studie (24 Monate)                           | Glatirameracetat 20 mg/d s.c.(48) versus Interferon-beta 1a 44 µg 3x/Wo s.c. (46) versus Interferon-beta-1a 30 µg/Woche i.m. (47) versus Plazebo (50) | RRMS, ohne Vortherapie 18-55 Jahre EDSS 2 (0-5)                   | 0,5 versus 0,4 versus 0.5 versus 1,3 **         |  | EDSS change 0,3 versus 0,2 versus 0,2 versus 0,5   | +   | (7)  |
| REGARD         | Randomisierte, unverblindete, aktiv kontrollierte Studie (24 Monate)        | Glatirameracetat 20 mg/d s.c. (378) versus Interferon-beta 1a 44 µg 3x/Woche s.c. (386)   | RRMS, nicht u. vorbehandelte Patienten 18-60 Jahre EDSS 2 (0-5)   | 0,29 versus 0.30 <sup>ns</sup> (RR 3%, AR 0.01) |  | KM-aufnehmende Herde pro MRT-Untersuchung 0,41 versus 0,24 zu Ungunsten Glatirameracetat | +   | (8)  |
| BEYOND         | Randomisierte aktiv kontrollierte Parallel-Gruppen-Studie (mind. 24 Monate) | Glatirameracetat 20 mg/d s.c. (448) versus Interferon-beta 1b 500 µg s.c. alle 2 Tage (899) versus Interferon-beta 1b 250 µg s.c. alle 2 Tage (897)   | RRMS, ohne Vortherapie Patienten 18-55 Jahre EDSS 2 (0-5)         | 0,34 versus 0,33 versus 0.36 <sup>ns</sup>      | 20% versus 22% versus 21% <sup>ns</sup>            |  | ++  | (9)  |
| PROMiSe        | Randomisierte, doppelblinde Studie (36 Monate)                              | Glatirameracetat 20 mg/d s.c. (627) versus Plazebo (316)  | PPMS, nicht u. vorbehandelte Patienten 30-65 Jahre EDSS 5 (3-6,5) |   | 39,6% versus 45,2% <sup>ns</sup> (RR 12%, AR 5,6%) |  | +++ | (10) |
| GATE           | Randomisierte, doppelblinde Studie (9 Monate)                               | Glatirameracetat 20 mg/d s.c. (357) versus generisches Glatirameracetat 20 mg/d s.c. (353) versus Plazebo (84)  | RRMS, ohne Vortherapie Patienten 18-55 Jahre EDSS 2,5 (0-5,5)     |   |  | KM-aufnehmende Herde zwischen Monat 7 und 9 0,38 versus 0,42 versus 0,82                 | +++ | (11) |

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

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

<sup>1</sup> jährliche Schubrate; <sup>2</sup> Prozentzahl der Patienten mit Zunahme einer über 6 Monate anhaltenden Behinderung; <sup>3</sup> Prozentzahl der Patienten mit Zunahme einer über 3 Monate anhaltenden Behinderung;

### Allgemeine Legenden

RR, relative Risikoreduktion, AR, absolute Risikoreduktion

### Referenzen

- (1) Comi G, Martinelli V, Rodheger M et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2009. 374:1503-1511.
- (2) Comi G, Martinelli V, Rodheger M et al. Effects of early treatment with glatiramer acetate in patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler*, 2013. 19(8):1074-83.
- (3) Johnson, KP. A review of the clinical efficacy profile of copolymer 1: new U.S. phase III trial data. *J Neurol*, 1996. 243(4 Suppl 1):S3-7.
- (4) Johnson, KP, Brooks B R, Ford C C et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Mult. Scler*, 2000. 6(4):255-66.
- (5) Khan O, Rieckmann B, Boyko A et al. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2013. 73(6):705-13.
- (6) Cadavid D, Wolansky L J, Skurnik J et al. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology*, 2009. 72(23):1976-83.
- (7) Calabrese M, Bernardi V, Atzori M et al. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2012. 18(4):418-24.
- (8) Mikol D D, Barkhof F, Chang P et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol*, 2008. 7(10):903-14.
- (9) O'Connor P, Filippi M, Arnason B et al. 250 µg or 500 µg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol*, 2009. 8(10):889-97..
- (10) Wolinsky J, Narayana P A, O'Connor P et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol*, 2007. 61(1):14-24.
- (11) Cohen J, Belova A, Krzystof S et al. Equivalence of Generic Glatiramer Acetate in Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*, 2015. 72(12):1433-41.

## 3. Studientabelle Dimethylfumarat

| Studie       | Design (Dauer)        | Vergleichsgruppe (Patientenzahl)  | Patienten Charakteristika  | Endpunkt Schubrate   | Endpunkt Progression   | Anmerkungen   | Qualität | REF |
|--------------|-----------------------|---|--|--|--|---|----------|-----|
| Kappos, 2008 | Phase II (24 Wochen)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• BG12 1x 120 mg /d (64) versus</li> <li>• BG12 3x 120 mg /d (64) versus</li> <li>• BG12 3x 240 mg /d (64) versus</li> <li>• Plazebo (65)</li> </ul> | RRMS (McDonald Kriterien 2001), EDSS 0 – 5, $\geq 1$ Schub in den letzten 12 Monate oder $\geq 1$ Gd-pos. Läsion in einem MRT $\leq 6$ Wochen  | <p><i>Tertiärer Endpunkt</i><br/>Schubrate: keine signifikanten Unterschiede.<br/><i>Primärer Endpunkt:</i><br/>Zahl neuer Gd pos. Läsionen (mean <math>\pm</math> SD) Woche 12 bis 24:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BG12 3x 240 mg/d 1,4 <math>\pm</math> 3,8 ;</li> <li>• Plazebo 4,5 <math>\pm</math> 7,4 (RR 69%, <math>p &lt; 0,0001</math>).<br/>Übrige DMF-Dosierungen nicht signifikant</li> </ul> | Keine Auswertung   | Zweiteilige Studie:<br>1. Teil Woche 0-24: Effektivität<br>2. Teil Woche 25-48: Sicherheit (Plazebo-Arm wurde auf BG12 3x 240 mg/d umgestellt). | +++      | (1) |
| CONFIRM 2012 | Phase III (96 Wochen) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• BG12 2x 240 mg /d (359) versus</li> <li>• BG12 3x 240 mg /d (345)</li> <li>• versus Plazebo (363)</li> </ul>                                       | RRMS (McDonald Kriterien 2005), EDSS 0 – 5, $\geq 1$ Schub in den letzten 12 Monaten oder $\geq 1$ Gd-pos. Läsion in einem MRT $\leq 6$ Wochen | <p>AR (mean (95% CI));<br/>RR (versus Plazebo):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plazebo: 0,40 (0,33-0,49)</li> <li>• BG12 2x 240 mg /d: 0,22 (0,18-0,28); RR 44%</li> <li>• BG12 3x 240 mg/d: 0,20 (0,16-0,25); RR 50,5%</li> </ul>   | EDSS Progression (bestätigt nach 12 Wochen): keine signifikanten Unterschiede. | Glatirameracetat (20 mg s.c./d; n=350) als aktiver Komparator<br><br>Open-label Extension ENDORSE   | +++      | (2) |
| DEFINE 2012  | Phase III (2 Jahre)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• BG12 2x 240 mg /d (410) versus</li> <li>• BG12 3x 240 mg /d (416)</li> <li>• versus Plazebo (408)</li> </ul>                                       |  | <p>AR (mean (95% CI));<br/>RR (%), versus Plazebo):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plazebo: 0,36 (0,30-0,44)</li> <li>• BG12 2x 240 mg /d: 0,17 (0,14-0,21); RR 53%</li> <li>• BG12 3x 240 mg/d: 0,19 (0,15-0,23); RR 48%</li> </ul>   | EDSS Progression (bestätigt nach 12 Wochen) (%), HR (95% CI):                  | Open-label Extension ENDORSE  | +++      | (3) |

|              |                                   |  |   |  |  |                               |    |     |
|--------------|-----------------------------------|--|---|--|--|-------------------------------|----|-----|
|              |                                   |  |   |  | BG12 3x 240 m /d: 18%, HR 0,66 (0,48-0,92) |                               |    |     |
| EVOLV E-MS-1 | Phase III, open-label (96 Wochen) | Interimsanalyse 2018: DRF 2x 462 mg/d (696)        | RRMS (McDonald Kriterien 2010), schubfrei in den vorausgehenden 30 Tagen, EDSS 0 – 6. | <i>Explorativer Endpunkt</i> AR (mean (95% CI): 0,16 (0,13-0,20)<br><i>Primärer Endpunkt:</i> Sicherheit | n.a.                                       | DMF als Vormedikation erlaubt | ++ | (4) |
| EVOLV E-MS-2 | Phase III (5 Wochen)              | DRF 2x 462 mg/d (253) versus DMF 2x 240 mg/d (251) | RRMS (McDonald Kriterien 2010), schubfrei in den vorausgehenden 30 Tagen              | <i>Primärer Endpunkt:</i> Verträglichkeit  | n.a.                                       |                               | ++ | (5) |

## Referenzen

- (1) Kappos L, Gold R, Miller D H et al. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet*, 2008. 372(9648):1463-72.
- (2) Fox R. The New England Journal of Medicine publishes pivotal data demonstrating efficacy and safety of oral BG-12 (dimethyl fumarate) in multiple sclerosis. *Can J Neurosci Nurs*, 2012. 34(3):7-11.
- (3) Gold R, Kappos L, Arnold D L et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2012. 367(12):1098-107.
- (4) Naismith R, Wolinsky J, Wundes A et al. Diroximel fumarate (DRF) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Interim safety and efficacy results from the phase 3 EVOLVE-MS-1 study. *Mult Scler*, 2019. 1352458519881761.
- (5) Naismith R, Wundes A, Ziemssen T et al. Diroximel Fumarate Demonstrates an Improved Gastrointestinal Tolerability Profile Compared with Dimethyl Fumarate in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Results from the Randomized, Double-Blind, Phase III EVOLVE-MS-2 Study. *CNS Drugs*, 2020. 34(2):185-196.

#### 4. Studientabelle Teriflunomid

| Studie  | Design (Dauer)                | Vergleichsgruppe (Patientenzahl)              | Patienten Charakteristika                         | Studienspezifischer primärer Endpunkt                  | Endpunkt Schubrate <sup>3</sup>                   | Endpunkt Progression <sup>4</sup>       | Anmerkungen  | Qualität | REF |
|---------|-------------------------------|---|---|--|---|---|--|----------|-----|
| TEM SO  | Phase III (108 Wochen)        | Teriflunomid 14 mg (358) versus Plazebo (363) | RRMS, 18-55 Jahre, mediane EDSS 2,5 (range 0-5,5) | Siehe Schubrate - >                                    | 0,37 versus 0,54*** (RR 31%, AR 17%)              | 20,2% versus 27,3%* (RR 26,0%, AR 7,1%) | Endpunkt Progression für die ebenfalls getestete 7 mg-Dosierung nicht erreicht   | +++      | (1) |
| TOWER   | Phase III (108 Wochen)        | Teriflunomid 14 mg (370) versus Plazebo (388) | RRMS, 18-55 Jahre, mediane EDSS 2,5 (0-5,5)       | Siehe Schubrate - >                                    | 0,32 versus 0,50*** <sup>1</sup> (RR 36%, AR 18%) | 15,8% versus 19,7%* (RR 19,8%, AR 3,9%) | Endpunkt Progression für die ebenfalls getestete 7 mg-Dosierung nicht erreicht   | +++      | (2) |
| TOPIC   | Phase III (108 Wochen)        | Teriflunomid 14 mg (216) versus Plazebo (197) | KIS, 18-55 Jahre, EDSS 2 (0-3.5)                  | 24,0% versus 35,9%** <sup>1</sup> (HR 0,574, AR 11,9%) | 0,19 versus 0,28 <sup>ns</sup>                    | 16% versus 19% <sup>ns</sup>            | KIS-Studie   | +++      | (3) |
| TENER E | Phase III (48 bis 114 Wochen) | Teriflunomid 14 mg (111) versus IFNβ-1a (101) | RRMS, >18 Jahre, EDSS 2,3 (0-5,5)                 | 19,8% versus 28,8% <sup>ns,2</sup>                     | 0,26 versus 0,22 <sup>ns</sup>                    | Nicht vorliegend                        | Ungewöhnlicher Summenendpunkt des Therapieversagens, Nicht-Inferioritätsnachweis | ++       | (4) |

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

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

<sup>1</sup>Konversionsrate KIS zu definitiver MS; <sup>2</sup>Rate der Therapieversager; <sup>3</sup>jährliche Schubrate; <sup>4</sup>Prozentzahl der Patienten mit Zunahme einer über 12 Wochen anhaltenden Behinderung

#### Allgemeine Legenden

RR, relative Risikoreduktion; AR, absolute Risikoreduktion; HR, hazard ratio; KIS, Klinisch isoliertes Syndrom; GA, Glatiramer Acetat; IFNβ, Interferon-β

## Referenzen

- (1) O'Connor P, Wolinsky J, Confavreux C et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med, 2011. 365(14):1293-303.
- (2) Confavreux C, O'Connor P, Comi G et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol, 2014. 13(3):247-56.
- (3) Miller A E, Wolinsky J, Kappos L et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. 13(10):977-86.
- (4) Vermersche P, Czlonskowska A, Grimaldi L M et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. Mult Scler, 2014. 20(6):705-16.

Konsultationssfassung

## 5. Studientabelle S1P-Rezeptor-Modulatoren

| Studie            | Design (Dauer)                              | Vergleichsgruppe (Patientenzahl)                              | Patienten Charakteristika   | Endpunkt Schubrate <sup>1</sup>   | Endpunkt Progression <sup>2</sup>                                      | Anmerkungen  | Qualität | REF |
|-------------------|---|---|---|---|--|--|----------|-----|
| <b>Fingolimod</b> |   |   |   |   |  |  |          |     |
| FTY720 D2201      | Phase II, 6 Monate core, 6 Monate extension | Core Studie: Fingolimod versus Plazebo <sup>3</sup>           | RRMS mit aktiver Erkrankung <sup>4</sup> , 18-60 Jahre EDSS 2,6 (0-6,5) | Klinische Endpunkte <sup>5</sup> : 0,35 (Fingo 1,25)**; 0,36 (Fingo 0,5)* versus 0,77 (Plazebo); RR 55%, AR 0,42 (Fingo 1,25) RR 53%, AR 0,41 (Fingo 0,5) | N/A  | Studie mit letztendlich nicht zugelassenen Dosen. In der Fingo 0,5 mg Gruppe hohe Drop-out Rate von 18%. | ++       | (1) |
| FREEDOMS          | Phase III (24 Monate)                       | Fingolimod versus Plazebo <sup>6</sup>                        | RRMS mit aktiver Erkrankung <sup>7</sup> , 18-55 Jahre EDSS 2,4 (0-5,5) | 0,18 (Fingo 0,5)*** versus 0,40 (Plazebo); RR 55%, AR 0,22 (Fingo 0,5)  | 17,7% (Fingo 0,5)* versus 24,1% (Plazebo); RR 27%, AR 6,4% (Fingo 0,5) | Drop-out Rate in der Plazebo-Gruppe höher als in der Fingo 0,5 Gruppe (28% versus 19%).                  | +++      | (2) |
| FREEDOMS II       | Phase III (24 Monate)                       | Fingolimod versus Plazebo <sup>8</sup>                        | RRMS mit aktiver Erkrankung <sup>7</sup> , 18-55 Jahre EDSS 2,5 (0-6,5) | 0,21 (Fingo 0,5)*** versus 0,40 (Plazebo); RR 48%, AR 0,19 (Fingo 0,5)  | 25,3% (Fingo 0,5) versus 29,0% (Plazebo): ns                           | Drop-out Rate in der Plazebo-Gruppe höher als in der Fingo 0,5 Gruppe (28% versus 24%).                  | +++      | (3) |
| TRANSFORMS        | Phase III (12 Monate)                       | Fingolimod versus IFN $\beta$ 1a 30 $\mu$ g i.m. <sup>9</sup> | RRMS mit aktiver Erkrankung <sup>7</sup> , 18-55 Jahre EDSS 2,2 (0-5,5) | 0,16 (Fingo 0,5)*** versus 0,33 (Avonex <sup>®</sup> ); RR 52%, AR 0,17 (Fingo 0,5)   | 5,9% (Fingo 0,5) versus 7,9% (Avonex <sup>®</sup> ): ns                | Nur etwas mehr als 40% der Patienten in allen Gruppen waren therapienaiv.                                | +++      | (4) |

|                   |   |   |  |   |  |   |     |     |  |
|-------------------|---|---|--|---|--|---|-----|-----|--|
| PARADIGMS         | Phase III (24 Monate)   | Fingolimod versus Interferon-beta 1a 30 µg i.m. <sup>10</sup> | Kinder (10-17 Jahre) mit RRMS <sup>11</sup>                              | 0,12 (Fingo) versus 0,67 Interferon-beta 1a; RR 82%, AR 0,55                | N/A  | Hohe Rate von Nebenwirkungen in der Fingo-Gruppe: 6 Patienten mit Anfällen; jeweils ein Patient mit Agranulozytose, Autoimmun-Uveitis, Hypersensitivitätsvaskulitis | +++ | (5) |  |
| INFORMS           | Phase III (mindestens 36 Monate bis max. 5 Jahre)             | Fingolimod versus Plazebo <sup>12</sup>                       | PPMS mit Krankheitsdauer von 2-10 Jahren, EDSS 3,5 bis 6,0 <sup>13</sup> | N/A   | Primärer Endpunkt: Bestätigte Behinderungsprogression (3 Monate): Fingolimod 69%, Plazebo 69%: ns      | 147 Patienten hatten 1,25 mg Fingolimod erhalten und wurden nicht in die Auswertung bezüglich der Effektivität einbezogen.  | +++ | (6) |  |
| <b>Siponimod</b>  |   |   |  |   |  |   |     |     |  |
| BOLD              | Phase II (6 Monate)   | Siponimod versus Plazebo                                      | RRMS, EDSS 0-5,0   | Sekundärer Endpunkt: 0,20 (Siponimod) versus 0,58 (Plazebo) (p=0,0408)      | N/A  | Dosis-Findungsstudie, 5 Dosierungen in 2 Kohorten: Siponimod (2mg) 49, Plazebo 45 Patienten   | +++ | (7) |  |
| EXPAND            | Phase III (event-related design; Behandlung bis max. 3 Jahre) | Siponimod versus Plazebo                                      | SPMS, EDSS 3,0-6,5   | Sekundärer Endpunkt: 0,07 (Siponimod) versus 0,16 (Plazebo)****             | Primärer Endpunkt: Bestätigte Behinderungsprogression (3 Monate): Siponimod 26%, Plazebo 32% (p=0,013) | Siponimod (2 mg) 1105, Plazebo 546 Patienten  | +++ | (8) |  |
| <b>Ozanimod</b>   |   |   |  |   |  |   |     |     |  |
| RADIANCE Phase II | Phase II  | Ozanimod (0,5 mg / 1 mg) versus Plazebo                       | RMS, EDSS 0-5,0  | Sekundärer Endpunkt: 0,24 (Oza 1mg) vs. 0,35 (Oza 0,5mg) vs. 0,50 (Plazebo) | NA   | Ozanimod (0,5 mg) 87, Ozanimod (1 mg) 83, Plazebo 88 Patienten  | +++ | (9) |  |

|                    |                             |  |                 |   |   |   |     |      |
|--------------------|-----------------------------|--|-----------------|---|---|---|-----|------|
|                    |                             |  |                 | (p=0,47 / 0,69)   |   |   |     |      |
| RADIANCE Phase III | Phase III (24 Monate)       | Ozanimod (0,5 mg / 1 mg) versus IFN beta 1a i.m.         | RMS, EDSS 0-5,0 | 0,17 (Oza 1mg) vs. 0,22 (Oza 0,5mg) vs. 0,28 (IFN) (RR 38 / 21%, p < 0,0001 / = 0,0167) | Sekundärer Endpunkt: Gepoolte Analyse<br><br>Bestätigte Behinderungsprogression (3 Monate) <sup>ns</sup> : 6,5% (Oza 0,5mg) | Ozanimod (0,5 mg) 439, Ozanimod (1 mg) 433, IFN beta 1a 441 Patienten | +++ | (10) |
| SUNBEAM            | Phase III (mind. 12 Monate) | Ozanimod (0,5 mg / 1 mg) versus IFN beta 1a i.m. Plazebo | RMS, EDSS 0-5,0 | 0,18 (Oza 1mg) vs. 0,24 (Oza 0,5mg) vs. 0,35 (IFN) (RR 48 / 31%, p < 0,0001 / = 0,0013) | 7,6% (Oza 1mg) 7,8% (IFN)   | Ozanimod (0,5 mg) 451, Ozanimod (1 mg) 447, IFN beta 1a 448 Patienten | +++ | (11) |

\* p<0,05, \*\* p<0,01, \*\*\* p<0,001, \*\*\*\* p< 0,0001, ns nicht signifikant

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

### Allgemeine Legenden

RR, relative Risikoreduktion, AR, absolute Risikoreduktion

### Referenzen

- (1) Kappos L, Antel J, Comi G et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med, 2006. 355(11):1124-1140.
- (2) Kappos L, Radue E W, O'Connor P et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med, 2010. 362(5):387-401.
- (3) Calabresi P A, Radue E W, Goodin D et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol, 2014. 13, 545-556.
- (4) Cohen J A, Barkhof F, Comi G et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med, 2010. 362(5):402-15.
- (5) Chitnis T, Arnold D L, Banwell B et al. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. N Engl J Med, 2018. 379(11):1017-1027
- (6) Lublin F, Miller D H, Freedman M S et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol, 2016. 387(10023):1075-1084.

- (7) Selmaj K, Li D K, Hartung H P et al. Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (BOLD): an adaptive, dose-ranging, randomised, phase 2 study. *Lancet Neurol*, 2013. 12(8):756-67.
- (8) Kappos L, Bar-Or A, Cree, B A C et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*, 2018. 391(10127):1263-1273.
- (9) Cohen J A, Arnold D L, Comi G et al. for the RADIANCE Study Group. Safety and efficacy of the selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator ozanimod in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*, 2016. 15(4):373-81.
- (10) Cohen J A., Comi G, Selmaj K W et al. RADIANCE Trial Investigators. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2019. 18(11):1021-1033.
- (11) Comi G, Kappos L, Selmaj K W et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2019. 18(11):1009-1020.

<sup>1</sup> jährliche Schubrate

<sup>2</sup> Prozentzahl der Patienten mit Zunahme einer über 3 Monate anhaltenden Behinderung

<sup>3</sup> D2201: Fingolimod 1.25 mg/T 93 Patienten, Fingolimod 5 mg/T 92 Patienten, Plazebo 92 Patienten (Intention-to-Treat)

<sup>4</sup> Zwei Schübe in den letzten beiden Jahren oder 1 Schub im letzten Jahr UND mindestens 1 Gd+ T1 Läsion im cMRT

<sup>5</sup> Die klinischen Endpunkte waren hier sekundäre Endpunkte. Primärer Endpunkt in D2201 war Anzahl der Gd+ T1 Läsionen im Laufe von 6 Monaten bei monatlichen cMRT scans.

<sup>6</sup> FREEDOMS: Fingolimod 1.25 mg/T 429 Patienten, Fingolimod 0.5 mg/T 425 Patienten, Plazebo 418 Patienten (Intention-to-Treat)

<sup>7</sup> Zwei Schübe in den letzten beiden Jahren oder 1 Schub im letzten Jahr. (Zusätzliche MRT Aktivität war hier nicht gefordert.)

<sup>8</sup> FREEDOMS II: Fingolimod 1.25 mg/T 370 Patienten, Fingolimod 0.5 mg/T 358 Patienten, Plazebo 355 Patienten (Intention-to-Treat)

<sup>9</sup> TRANSFORMS: Fingolimod 1.25 mg/T 420 Patienten, Fingolimod 0.5 mg/T 429 Patienten, IFNβ1a i.m. 431 Patienten (Intention-to-Treat)

<sup>10</sup> PARADIGMS: Fingolimod 0.5 mg/T 107 Patienten, IFNβ1a i.m. 108 Patienten (Intention-to-Treat)

<sup>11</sup> EDSS 0.0 bis 5.5 und: Mindestens ein Schub im Jahr vor Studieneinschluss oder mindestens 2 Schübe in den letzten beiden Jahren vor Studieneinschluss oder 1 Gd+ Läsion im cMRT in den letzten 6 Monaten vor Studieneinschluss

<sup>12</sup> INFORMS: Fingolimod 0.5 mg/T 336 Patienten, Plazebo 487 Patient.

<sup>13</sup> Die Krankheitsaktivität musste durch einen EDSS-Anstieg von mindestens 0.5 in den letzten beiden Jahren vor Studieneintritt dokumentiert sein.

<sup>14</sup> MS Base Kohorte: Switcher auf Fingolimod (232), Switcher auf Natalizumab (560).

## 6. Studientabelle Cladribin

| Studie      | Design (Dauer)         | Vergleichsgruppe (Patientenzahl)   | Patienten Charakteristika   | Endpunkt Schubrate <sup>1</sup>   | Endpunkt Progression <sup>2</sup>  | Anmerkungen  | Qualität | REF |
|-------------|------------------------|--|---|---|--|--|----------|-----|
| CLARITY     | Phase III (96 Wochen)  | Cladribin 3,5 mg/kg (453) versus Cladribin 5,25 mg/kg (456) versus Placebo (437)   | RRMS, 3 Monate ohne Vortherapie<br>18-65 Jahre<br>EDSS 3 (0-5,5)<br>3,0/2,8/2,9 | 3,5 mg/kg: 0,14 versus 0,33 ***<br>(RR 57,6%, AR 0,19)<br>5,25 mg/kg: 0,15 versus 0,33 ***<br>(RR 54,5%, AR 0,18)<br><br>Post-hoc-Analyse (3,5 mg/kg) HDA-Subgruppen 1-4 <sup>3</sup> :<br>0,22 versus 0,57;<br>0,16 versus 0,50;<br>0,18 versus 0,48;<br>1,16 versus 0,47 ***<br>(RR 62%-68% (AR 0,3-0,35) | 3 Monate:<br>3,5 mg/kg: 13,6 versus 10,8 (HR 0,67, RR 33% *)<br>5,25 mg/kg: 13,6 versus 10,8 (HR 0,69, RR 31% *)<br><br>6 Monate (Post-hoc-Analyse):<br>3,5 mg/kg: HR 0,53 (RR 47% **)<br>5,25 mg/kg: HR 0,68 (RR 32%*)<br><br>6 Monate HDA-Subgruppen 1-4 (3,5 mg/kg) (Post-hoc-Analyse):<br>HR jeweils 0,18 *** (RR 82%) | Geringe und im Vergleich zu anderen DMD-Studien niedrigere Schubrate in der Placebogruppe<br><br>Anregung der Post-hoc-Analyse nach HDA-Subgruppen durch CHMP angeregt | +++      |     |
| CLARITY-EXT | Phase IIIb (96 Wochen) | Cladribin 3,5 mg/kg (376) versus Placebo (187) in groups <sup>4</sup> :<br>PC (CD 3,5 mg/kg, 244)<br>CP (CD 3,5 mg, 98)<br>CC (CD 7,0 mg/kg, 186)<br>CP (CD 5,25 mg/kg, 92)<br>CC (CD 8,75 mg/kg, 186) | RRMS, Teilnehmer CLARITY (806)<br>18-65 Jahre<br>EDSS 3,0/2,5/2,5/2,5 (0-6,5)   | 0,10/0,15/0,10/0,13/0,12<br><br>Anteil schubfreier Patienten<br>185 (75%) / 68 (75,6%) / 134 (81,2%) / 61 (75,3%) / 132 (76,7%)   | Anteil der Patienten ohne Progression 3 Monate:<br>185 (75,8%)/71 (72,4%)/144 (77,4%)/72 (78,3%) /142 (76,3%)<br><br>Anteil der Patienten mit bestätigter Progression 6 Monate:<br><13.3% in allen Gruppen   |  | +++      |     |

|                              |                                      |  |   |   |   |   |     |  |
|------------------------------|--------------------------------------|--|---|---|---|---|-----|--|
| ORACLE-MS <sup>5</sup>       | Phase III (96 Wochen)                | Cladribin 3,5 mg/kg (206) versus Cladribin 5,25 mg/kg (204) <sup>6</sup> versus Placebo (206)                        | KIS <sup>7</sup><br>18-55 Jahre<br>EDSS 1,5 (0-5,5)   | 3,5 mg/kg: 27 versus 65 ***<br>5,25 mg/kg: 30 versus 65 ***<br><br>Geschätzte HR für CDMS-Konversion:<br>3,5 mg/kg: 0,354 (RR 64,6%) ***<br>5,25 mg/kg: 0,414 (RR 58.6%) ***<br><br>Kumulative Wahrscheinlichkeit der CDMS-Konversion am Ende des doppelblinden Studienzeitraums:<br>15.8% (3,5 mg/kg) versus 18,1% (5,25 mg/kg) versus 40,1% (Placebo) | ---   | Unterschiede zwischen Originalpublikation und EMA-Bewertung <sup>8</sup><br><br>In der Studie wurden aufgrund der vorzeitigen Beendigung nur 122 statt der geplanten 127 CDMS-Konversionen dokumentiert und die Nachbeobachtungszeit verkürzt. Ein negativer Effekt auf die Ergebnisse wurde durch die EMA als unwahrscheinlich erachtet. | +++ |  |
| ONWARD <sup>9</sup>          | Phase IIb (96 Wochen)                | Cladribine 3,5 mg/kg plus Interferon-beta s.c.(123 + 17 SPMS) versus Cladribine 3,5 mg/kg plus Placebo (48 + 9 SPMS) | Aktive <sup>10</sup> RRMS oder SPMS mit aufgesetzten Schüben (14,5%) <sup>11</sup><br>18-65 Jahre<br>EDSS 1,5-5,5 | All: 0,32 versus 0,12 (RR 63%, AR 0,20) ***<br><br>RRMS: 0,31 versus 0,15 (RR 50%, AR 0,16) **<br><br>SPMS: 0,03 versus 0,30 (RR 89%, AR 0,27)*   | 3 Monate: 19 (15,3%) versus 6 (12,5%) <sup>ns</sup>   | Durchschnittliche Zahl der T1-Läsionen in der Cladribin + Interferon-beta 1a Gruppe höher (maximal 34) versus Cladribin + Placebo Gruppe (maximal 6), Median in beiden Gruppen 0  | +++ |  |
| MS Base und weitere Kohorten | Kohortenstudie (Outcome nach 1 Jahr) | Cladribin (87) versus Interferon-beta (1.940), Fingolimod (1.892) und Natalizumab (1.410)                            | RRMS, (≥ 12 Monate Therapie)<br><br>≤ 60 Jahre<br>EDSS 3,5- 4,5 (median)  | Cladribin versus Interferon-beta (HR 0.6 ns (p = 0,050)<br>Fingolimod (HR 1,2) <sup>ns</sup><br>Natalizumab   | <u>Progression:</u><br>Cladribin versus Interferon-beta (HR 0,61) <sup>ns</sup><br>Fingolimod (HR 1,8) <sup>ns</sup><br>Natalizumab | Kohortenstudie<br><br>Zahl der mit Cladribin behandelten Patienten deutlich geringer  | KH  |  |

|  |  |  |  |                        |   |  |  |  |
|--|--|--|--|------------------------|---|--|--|--|
|  |  |  |  | (HR 1,8) <sup>ns</sup> | (HR 2,5) *  |  |  |  |
|  |  |  |  |                        | <u>Verbesserung:</u><br>Cladribin versus<br>Interferon-beta<br>(HR 15) ***<br>Fingolimod<br>(HR 3,9) *<br>Natalizumab<br>(HR 4) *** |  |  |  |

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

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

### Allgemeine Legenden

RR, relative Risikoreduktion, AR, absolute Risikoreduktion, HDA, high disease activity, DMD, disease modifying drugs, CHMP, Committee for Medicinal Products for Human Use, s.c., subkutan, HR, hazard ratio, DMT-disease-modifying treatments, HRA + DAR, high relapse activity + disease activity on treatment

<sup>1</sup> jährliche Schubrate oder Zeit bis zur Konversion in eine sichere MS (ORACLE-MS) oder Schubfreiheit (MSBase) <sup>2</sup> Zeit (Monate) bis zur Zunahme einer über 3 bzw. 6 Monate anhaltenden Behinderung (sekundärer Endpunkt CLARITY, MSBase) oder einer Verbesserung der Behinderung nach 1 Jahr (MSBase); <sup>3</sup> HDA1: mindestens 1 Schub im Vorjahr unter DMD-Therapie und mindestens 1 T1 Gd+-Läsion oder 9 T2-Läsionen ODER ≥2 Schübe im Vorjahr (ohne DMD-Therapie oder DMD-Therapie < 1 Jahr) und mindestens 1 T1 Gd+-Läsion, HDA2: ≥2 Schübe im Vorjahr (unabhängig von vorherigem Behandlungsstatus), HDA3: ≥2 Schübe im Vorjahr (unabhängig von vorherigem Behandlungsstatus) UND mindestens 1 T1 Gd+-Läsion ODER 9 T2-Läsionen; HDA4: mindestens 1 Schub im Vorjahr unter DMD-Therapie und mindestens 1 T1 Gd+-Läsion oder 9 T2-Läsionen ODER ≥2 Schübe im Vorjahr (unabhängig vom vorherigen Behandlungsstatus); <sup>4</sup> Therapiesubgruppen in CLARITY-EXT: PC (Plazebo 96 Wo / Cladribin 3,5 mg/kg 96 Wo, Gesamtdosis 3,5 mg/kg), CP (Cladribin 3,5 mg/kg oder 5,25 mg/kg 96 Wo / Plazebo 96 Wo, Gesamtdosis 3,5 mg/kg bzw. 5,25 mg/kg), CC (Cladribin 3,5 mg/kg oder 5,25 mg 96 Wo / Cladribin 3,5 mg/kg 96 Wo, Gesamtdosis: 7,0 mg/kg bzw. 8,25 mg/kg); <sup>5</sup> die Studie wurde nach Ankündigung im Oktober 2011 nur bis April 2012, einschließlich einer 24-wöchigen Nachbeobachtung nach Erhalt der letzten Studienmedikation durchgeführt, da die Entwicklung von Cladribin in oraler Formulierung durch den Sponsor zurückgezogen wurde; <sup>6</sup> von 205 in diesen Arm randomisierten Patienten schied ein Patient vor Erhalt der Studienmedikation aus; <sup>7</sup> gemäß den für den Studieneinschluss relevanten McDonald Kriterien 2005 (in 228 [37%) Fällen lag nach den McDonald Kriterien 2010 eine MS vor); <sup>8</sup> Konversion in eine sichere MS (CDMS definiert durch zweites Schubereignis (Leist et al. 2014) oder Anstieg des EDSS um ≥1 Punkt (bei Ausgangs-EDSS ≥1 bis ≤4.5) oder um ≥1.5 Punkte (bei Ausgangs-EDSS 0) oder ≥ 0.5 Punkte (bei Ausgangs-EDSS ≥5), jeweils über 3 Monate anhaltend (EMA 2017); in der EMA-Bewertung erfüllten in der Placebo-Gruppe - anders als in Leist et al. 2014 - nicht 71 sondern nur 65 Patienten das Kriterium Konversion in CDMS; <sup>9</sup> ursprünglich erfolgte zusätzlich die Randomisierung in einen Cladribin 5,25 mg + Plazebo-Arm, der wegen früher hämatologischer Sicherheitssignale eliminiert wurde; außerdem wurden die Einschlusskriterien für Patienten unter anderweitiger Interferon-beta Therapie erweitert; nach Rückzug der Entwicklung von Cladribin in oraler Formulierung durch den Sponsor (Juni 2011), wurde die Extensionsphase auf maximal 48 Wochen reduziert; <sup>10</sup> aktive MS definiert als mindesten 1 Schub im Vorjahr trotz Therapie mit Interferon-beta 1a; <sup>11</sup> Trotz der geringen Zahl von SPMS-Patienten (14,5%) wurden durch die EMA die Effekte in der Subgruppen-Analyse als relevant eingestuft hinsichtlich Wirksamkeit in dieser Population, als supportiv angesehen wurde außerdem der Umstand, dass bei 414 Patienten aus CLARITY und ONWARD mit einem initialen EDSS von mindestens 3, 5 (angesehen als näherungsweise Korrelat für SPMS) die Schubrate ähnlich wie bei Patienten mit einem Baseline-EDSS < 3,5 gesenkt wurde.

## 7. Studientabelle Natalizumab

| Studie           | Design (Dauer)       | Vergleichsgruppe (Patientenzahl)   | Patienten Charakteristika  | Endpunkt Schubrate  | Endpunkt Progression   | Anmerkungen   | Qualität | REF |
|------------------|----------------------|--|--|---|--|---|----------|-----|
| Miller NEJM 2003 | Phase II (6 Monate)  | Natalizumab 3 mg/kg KG i.v. (68), 6 mg/kg i.v. (74), Plazebo (71), monatlich                               | RRMS, SPMS mit Schubaktivität, 18-65 Jahre $\geq 2$ Schübe in 2 Jahren $\geq 3$ T2-Läsionen im cMRT, Mean EDSS ca. 4,3 (2-6,5) | <u>Sekundärer Endpunkt:</u> höhere Zahl von Pat. mit Schüben in der Plazebo-Gruppe (38% der Pat.) versus je 19% in den beiden NAT-Armen (*, deskriptiv zu bewerten)   | Tertiärer Endpunkt: in keinem Studienarm signifikante Veränderungen des EDSS   | Primärer Endpunkt war mittlere Zahl KM-aufnehmender Läsionen: 9,6 in der Plazebo-Gruppe versus 0,7 in der 3 mg/kg Natalizumab-Gruppe und 1,1 in der 6mg/kg Natalizumab-Gruppe (***) jeweils versus Plazebo) | +++      | (1) |
| GLANCE           | Phase II (24 Wochen) | Natalizumab 300 mg i.v. alle 4 Wochen (55) oder Plazebo (55) add-on zu Glatirameracetat 20 mg s.c. täglich | RMS, 18-55 Jahre Vor-Tx mit Glatirameracetat für $\geq 12$ Monate, in dem Zeitraum $\geq 1$ Schub EDSS mean 2,7(0-5)           | <u>Explorativ untersucht:</u> Adjustierte AR in der Natalizumab+Glatirameracetat-Gruppe 0,4 versus 0,67 in der Glatirameracetat-Gruppe (n.s., deskriptiv zu bewerten) | Explorativ untersucht: Stabiler EDSS über 24 Wochen ohne Unterschied zwischen beiden Gruppen   | Primärer Endpunkt war mittlere Rate neuer aktiver Läsionen (T1-Gd, neue/vergrössern de T2 Läsionen im cMRT: 0,03 in der Natalizumab+ Glatirameracetat-Gruppe versus 0,11 in der GLAT Gruppe*                | +++      | (2) |
| AFFIRM           | Phase III (2 Jahre)  | Natalizumab 300 mg i.v. alle 4 Wochen (627) versus Plazebo (315)   | RRMS, 18-50 Jahre, EDSS mean 2,3 (0-5), $\geq 1$ Schub in 12 Monaten   | Primärer Endpunkt: Natalizumab versus Plazebo: AR 0,26 versus 0,81 annualisierte Schubrate nach 1 Jahr (***), 68% RR; anhaltender                                     | Primärer Endpunkt: Natalizumab versus Plazebo 17% versus 29% Risiko für nach 12 Wochen bestätigte Behinderungsprogression nach 2 Jahren (***), HR 0,58 |   | +++      | (3) |

|          |                     |   |   |   |   |   |     |     |
|----------|---------------------|---|---|---|---|---|-----|-----|
|          |                     |   |   | Unterschied auch nach 2 Jahren  |   |   |     |     |
| SENTINEL | Phase III (2 Jahre) | NAT 300 mg i.v. alle 4 Wochen plus Interferon-beta 1a i.m. einmal wöchentlich (589) versus Plazebo plus Interferon-beta 1a i.m. (582) | RRMS, 18-55 Jahre, EDSS mean 2,4 (0-5), vor-Tx mit Interferon-beta 1a i.m. für >= 12 Monate, >= 1 Schub in 12 Monaten   | Primärer Endpunkt: Natalizumab plus Interferon-beta 1a versus Interferon-beta 1a AR 0,38 versus 0,82 annualisierte Schuberate nach 1 Jahr (***) , 54% RR; anhaltender Unterschied auch nach 2 Jahren (0,34 Kombinations-Tx versus 0,75 nur IFN) | Primärer Endpunkt: Natalizumab + Interferon-beta versus Interferon-beta: AR 23% versus 29% für nach 12 Wochen bestätigte Behinderungsprogression nach 2 Jahren (*), HR 0,76 | 1 Monat vor Studienende gestoppt wg. 2 PML-Fällen<br>Behinderungsprogression nach 24 Wochen bestätigt n.s. (Natalizumab + Interferon-beta 15% versus Interferon-beta 18%) | +++ | (4) |
| ASCEND   | Phase III (2 Jahre) | Natalizumab 300 mg i.v. alle 4 Wochen (439) versus Plazebo (449)  | SPMS seit mind. 2 Jahren, 18-58 Jahre, EDSS median 6,0 (IQR 5,0-6,5), keine Vor-Tx mit Natalizumab schubunabhängige Progression im Jahr vor Einschluss, kein Schub innerhalb 3 Monaten vor Einschluss | entfällt  | Primärer Endpunkt (component disability progression aus EDSS, T25FW und 9HPT) nicht erreicht.   | Reduzierte Progression für Natalizumab-Behandlung im 9HPT (OR 0,56, 95% CI [0,40-0,80), RR 44%; AR 15% Natalizumab versus 23% Plazebo)                                    | +++ | (5) |

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

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

### Allgemeine Legenden

RR, relative Risikoreduktion, AR, absolute Risikoreduktion, EDSS, expanded disability status scale, T25FW, timed 25-foot walk, 9HPT, 9-hole-peg-test, NAT, natalizumab, RRMS, relapsing-remitting MS, SPMS, sekundär progrediente MS, IFN, Beta-Interferon, AR, annualized relapse rate, cMRT, cerebrales MRT, KM, Kontrastmittel, OR, odds ratio, CI, confidence interval, HR, hazard ratio

### Referenzen

- (1) 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.
- (2) Goodman A D, Rossman H, Bar-Or A et al. GLANCE: results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Neurology, 2009. 72(9):806-12.
- (3) Polman C H, O'Connor P W, Havrdova E et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med, 2006. 354(9):899-910.
- (4) Rudick R A, Stuart W H, Calabresi P A et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med, 2006. 354(9):911-23.
- (5) Kapoor R, Ho P R, Campbell N et al. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. Lancet Neurol, 2018. 17(5):405-415.

## 8. Studientabelle Ocrelizumab/Ofatumumab/Rituximab

| Studie       | Design (Dauer)  | Vergleichsgruppe (Patientenzahl)  | Patienten Charakteristika  | Endpunkt Schubrate <sup>1</sup>   | Endpunkt Progression | Anmerkungen  | Qualität | REF |
|--------------|---|---|--|---|----------------------|--|----------|-----|
| HERMES trial | Phase II (48 Wochen)  | Rituximab (69) versus Plazebo (35)  | RRMS, mind. 1 Schub im Jahr vor Einschluss, nicht und vorbehandelte Patienten 18-55 Jahre EDSS 2 (0-5,0)   | 24 Wochen: 0,37 versus 0,84* (RR 56%; AR 47%)<br>48 Wochen: 0,37 versus 0,72 <sup>ns</sup> (RR 49%; AR 35%)         |                      | Kurze Studienlänge   | ++       | (1) |
| NCT00676715  | Phase II (48 Wochen)  | Ocrelizumab 600 mg (55) versus 2000 mg (55) versus Interferon-beta 1 a 30 µg i.m. 1x wöchentlich (54) versus Plazebo (54) | RRMS, 2 oder mehr Schübe in 3 Jahren, nicht und vorbehandelte Patienten, 18-55 Jahre EDSS (1-6)  | 0,13 versus 0,17 versus 0,36 versus 0,64<br>Ocrelizumab 600 mg versus Plaezbo 0,13 versus 0,64 *** (RR 84%, AR 51%) |                      | Kurze Studienlänge   | ++       | (2) |
| NCT00640328  | Phase II (48 Wochen)  | Ofatumumab i.v. 100 mg (12) versus 300 mg (15) versus 700 mg (11) versus Plazebo (38, crossover)                          | RRMS 18-55 Jahre EDSS (0-5)  |   |                      | Kurze Studienlänge, geringe Patientenzahl, cross over design | ++       | (3) |
| MIRRO R      | Phase II, (24 Wochen Behandlung, bis 48 Wochen Beobachtung) | Ofatumumab s.c. 3 mg, 30 mg, 60 mg, versus Plazebo (ab Woche 12 crossover, 3 mg)  | RRMS (232 Patienten), mind. 1 Schub im Jahr vor Einschluss, oder 2 Schübe in letzten 2 Jahren oder 1 Schub im letzten Jahr und eine 1 KM-aufnehmende Läsion im letzten Jahr, nicht und |   |                      | Kurze Studienlänge   | ++       | (4) |

|          |                       |  |  |  |   |  |     |     |
|----------|-----------------------|--|--|--|---|--|-----|-----|
|          |                       |  | vorbehandelte Patienten, 18-55 Jahre EDSS (0-5,0)  |  |   |  |     |     |
| Opera I  | Phase III (96 Wochen) | Ocrelizumab 600 mg alle 24 Wochen (410) versus IFN-beta 1 a 44µg s.c. 3x/Woche (411) | RRMS, 18-55 Jahre, ED nicht länger als 10 Jahre bei EDSS < 2,0, EDSS 0-5,5; ≥ 2 Schübe innerhalb der letzten zwei Jahre oder ein Schub im letzten Jahr | <b>Primärer Endpunkt:</b> 0,16 versus 0,29 *** (RR 46% ; 13% AR;)  | Bestätigte Behinderungsg-progression 12 Wochen: 7.6% versus 12.2%**;<br>24 Wochen: 5.9% versus 9.5%**   | Ca 30% Patienten waren mit einer DMT vorbehandelt und 70% Therapie naiv; der mittlere EDSS lag bei ca. 2.8; Abbruchrate etwas höher in IFN Gruppe (10.7% versus 17.3%) | +++ | (5) |
| Opera II | Phase III (96 Wochen) | Ocrelizumab 600 mg alle 24 Wochen (417) versus IFN-beta 1 a 44µg s.c. 3x/Woche (418) | RRMS, 18-55 Jahre, ED nicht länger als 10 Jahre bei EDSS < 2,0, EDSS 0-5,5; ≥ 2 Schübe innerhalb der letzten zwei Jahre oder ein Schub im letzten Jahr | <b>Primärer Endpunkt:</b> 0,16 versus 0,29 *** (RR 47%; AR13% )RR) | bestätigte Behinderungsg-progression 12 Wochen: 10.6% versus 15.1%**;<br>24 Wochen: 7.9% versus 11.5%** | Ca 30% Patienten waren mit einer DMT vorbehandelt und 70% Therapie naiv; EDSS lag bei ca. 2.8; Abbruchrate etwas höher in IFN Gruppe (13.7% versus 23,4%)              | +++ | (5) |

|                          |                                   |  |  |   |  |   |                    |     |
|--------------------------|-----------------------------------|--|--|---|--|---|--------------------|-----|
| Schwedisches MS Register | Registerstudie (bis zu 88 Monate) | Rituximab  | RRMS (557)<br>SPMS (198)<br>PPMS (67)  | RRMS: 0,044<br>SPMS: 0,038<br>PPMS: 0,015                     |  | Registerstudie  | nicht kontrolliert | (6) |
| Schwedisches MS Register | Registerstudie                    | Rituximab (120)<br>Injizierbare DMT (215)<br>Dimethylfumarat (86)<br>Fingolimod (17)<br>Natalizumab (50) | RRMS, therapienaiv   | RTX: 0,03<br>INJ: 0,21<br>DMF: 0,12<br>FGL: 0,16<br>NTZ: 0,14 |  | Registerstudie  | nicht kontrolliert | (7) |
| OLYMPUS                  | Phase II (96/122 Wochen)          | Rituximab (292) versus Plazebo (147)   | PPMS, 18-65 Jahre, EDSS 2,0 – 6,5  |   | <b>Primärer Endpunkt:</b> Confirmed disease progression 12 Wochen ( $\geq 1$ EDSS Punkt bei EDSS 2,0 – 5,0 bzw $\geq 0,5$ Punkte bei EDSS > 5,5): 30,2% versus 38,5% <sup>ns</sup> | Subgruppenanalysen zeigen positiven Effekt für junge Patienten (jünger als 51 Jahre) und solche mit KM-anreichernden Läsionen | ++                 | (8) |
| ORATORIO                 | Phase III (120 Wochen)            | Ocrelizumab (188) versus Plazebo (244)   | PPMS, 18-55 Jahre, EDSS 3,0 – 6,5, Erkrankungsdauer nicht länger als 10 Jahre bei einem EDSS $\leq 5,0$ oder 15 Jahre bei einem EDSS > 5,0 |   | <b>Primärer Endpunkt:</b> Confirmed disease progression 12 Wochen ( $\geq 1$ EDSS Punkt bei EDSS $\leq 5,5$ bzw $\geq 0,5$ Punkte bei EDSS > 5,5): 32,9% versus                    | 82% in der Ocrelizumabgruppe und 71% in der Plazeobgruppe verblieben 120 Wochen in der Studie; 79% in der Ocrelizumabgruppe   | ++                 | (9) |

|  |  |  |  |  |                     |   |  |  |
|--|--|--|--|--|---------------------|---|--|--|
|  |  |  |  |  | 39,3% *<br>(RR 24%) | und 66% in der Placebogruppe waren noch verblindet zum Zeitpunkt des Studien-„cut-off“; Auswertung für < und >45 Jahre sowie für Patienten mit versus ohne GD+ Läsionen nicht ausreichend gewertet; |  |  |
|--|--|--|--|--|---------------------|---|--|--|

\* p<0,05, \*\* p<0,01, \*\*\* p<0,001, <sup>ns</sup> nicht signifikant

<sup>1</sup> jährliche Schubrate

**Allgemeine Legenden**

CI: Confidenzintervall, RR, relative Risikoreduktion, AR, absolute Risikoreduktion

**Referenzen**

- (1) Hauser S L, Waubant E, Arnold D Let al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. N Engl J Med, 2008. 358(7):676-88.
- (2) Kappos L, Li D, Calabresi P A et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, Plazebo-controlled, multicentre trial. Lancet, 2011. 378(9805):1779-87.
- (3) Sorensen P S, Lisby S, Grove R et al. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study. Neurology 2014. 82(7):573-81.
- (4) Bar-Or A, Grove R A, Austin D J et al. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: The MIRROR study. Neurology, 2018. 90(20):e1805-e1814.

- (5) Hauser S L, Bar-Or A, Comi G et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med, 2017. 376(3):221-34.
- (6) Salzer J, Svenningsson R, Alping P et al. Rituximab in multiple sclerosis: A retrospective observational study on safety and efficacy. Neurology, 2016. 87(20):2074-81.
- (7) Granqvist M, Boremalm M, Poorghobad A et al. Comparative Effectiveness of Rituximab and Other Initial Treatment Choices for Multiple Sclerosis. JAMA Neurol, 2018. 75(3): 320–327
- (8) Hawker K, O'Connor P, Freedman M S et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind Plazebo-controlled multicenter trial. Ann Neurol, 2009. 66(4):460-71.
- (9) Montalban X, Hauser S L, Kappos L et al. Ocrelizumab versus Plazebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. N Engl J Med, 2017. 376(3):209-20.

Konsultationssfassung

## 9. Studientabelle Alemtuzumab

| Studie                       | Design (Dauer)                               | Vergleichsgruppe (Patientenzahl)   | Patienten Charakteristika   | Endpunkt Schubrate <sup>1</sup>   | Endpunkt Progression <sup>2</sup>   | Anmerkungen   | Qualität | REF |
|------------------------------|--|--|---|---|---|---|----------|-----|
| CAMMS 223                    | Phase II (36 Monate)                         | Alemtuzumab (222 <sup>3</sup> ) versus Interferon-beta (111)                             | RRMS, ohne Vortherapie 18-60 Jahre EDSS 2 (0-3.5)                   | 0.10 versus 0.36 *** (RR 72%, AR 0,26)  | 9.0% versus 26,2% <sup>ns</sup> (RR 66%, AR 17%)  | Sehr hohe Abbruchrate in der Kontrollgruppe (41% versus 17%)  | ++       |     |
| Care-MS I                    | Phase III (24 Monate)                        | Alemtuzumab (376) versus Interferon-beta (187)   | RRMS, ohne Vortherapie 18-55 Jahre EDSS 2 (0-4)                     | 0.26 versus 0.52 *** (RR 50%, AR 0.26)  | 8.0% versus 11.1% <sup>ns</sup> (RR 28%, AR 3%)   | Erhöhte Abbruchrate in der Kontrollgruppe (16% versus 6%)   | ++       |     |
| Care-MS II                   | Phase III (24 Monate)                        | Alemtuzumab (426+170 <sup>4</sup> ) versus Interferon-beta (202)                         | RRMS, vortherapiert 18-55 Jahre EDSS 2,5 (0-6,5)                    | 0.18 versus 0.39 *** (RR 46%, AR 0.21)  | 12.7% versus 21.1% (RR 40%, AR 8%)**  | Sehr hohe Abbruchrate in der Kontrollgruppe verursacht durch die fehlende Verblindung der Patienten und die Rando-misierung von Interferon-beta Therapieversagern in die Interferon-beta Kontroll-gruppe(32% versus 9%) | ++       |     |
| MS Base und weitere Kohorten | Kohortenstudie (24 – 60 Monate) <sup>5</sup> | Alemtuzumab (189) versus Interferon-beta (2155), Fingolimod (823) and Natalizumab (1160) | RRMS, nicht und vorbehandelte Patienten, <65 Jahre EDSS 3 (1,5-4,5) | Alemtuzumab versus IFNβ 0,19 versus 0,53 ***<br>Alemtuzumab versus Fingolimod 0,15 versus 0,34 ***<br>Alemtuzumab versus Natalizumab 0,2 versus 0,19 ns | Alemtuzumab versus Interferon-beta 7% versus 12% <sup>ns</sup><br>Alemtuzumab versus Fingolimod 10% versus 8% <sup>ns</sup><br>Alemtuzumab versus Natalizumab 8% versus 10% <sup>ns</sup> | Kohortenstudie  | KS       |     |

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

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

<sup>1</sup> jährliche Schubrate; <sup>2</sup> Prozentzahl der Patienten mit Zunahme einer über 6 Monate anhaltenden Behinderung, <sup>3</sup> 110 Patienten wurden anfangs mit einer 24mg Dosis behandelt und dann auf 12mg umgestellt. <sup>4</sup> 170 Patienten wurden mit einer 24mg Dosis behandelt und gingen nicht in die Analyse ein. <sup>5</sup> Schubraten und Progression wurden nach 24 Monaten verglichen

**Allgemeine Legenden**

RR, relative Risikoreduktion, AR, absolute Risikoreduktion

Konsultationssfassung

## Kapitel C Besondere Situationen

### I. MS-Therapien und Schwangerschaft

#### I.1. MS und Schwangerschaft allgemein

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

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

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

#### I.2. MS und Schubtherapie

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

In einer kleineren Fallserie von 20 MS-Patientinnen wurde bei ca. 80% von einem positiven Ansprechen auf eine Immunadsorption berichtet, wobei die Mehrzahl aufgrund eines schweren, nicht auf Steroide ansprechenden Erkrankungsschubs und im zweiten Trimenon behandelt wurde. (Hoffmann et al. 2018).

**Empfehlung C2 (Konsens):** Bei Auftreten eines Erkrankungsschubs nach dem 1. Trimenon kann eine Therapie mit hochdosierten Glukokortikosteroiden erfolgen.

**Empfehlung C3 (starker Konsens):** In Ausnahmefällen (z. B. sehr schwerer Schub) kann nach expliziter Aufklärung über das spezifische Risiko auch im 1. Trimenon eine Therapie mit hochdosierten Glukokortikosteroiden erwogen werden.

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

#### I.3. MS-Therapien und Schwangerschaft

Für eine ausreichende Beurteilung mit guter Evidenz bezüglich der Sicherheit von Medikamenten während der SWS müssen nach Empfehlung der EMA mindestens prospektive Daten aus 1.000 SWS mit Exposition des Medikaments im ersten Trimenon vorliegen (EMA 2018). Dies trifft auf die meisten MS-Medikamente nicht zu.

Da in der Regel die Medikamente bei Eintritt der SWS abgesetzt werden, liegen zudem nur sehr wenige Daten zur Exposition mit Medikamenten während der gesamten SWS vor. In Deutschland können SWS über das deutsche SWS-Register erfasst werden (<https://www.ms-und-kinderwunsch.de/>).

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

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

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

### I.3.1. Beta-Interferone und Glatirameracetat

Beta-Interferone und Glatirameracetat zeigen im Menschen weder teratogenes noch abortives Potential (Giannini et al. 2012; Herbstritt et al. 2016; Sandberg-Wollheim et al. 2018; Thiel et al. 2016). Aktuelle sowie internationale Daten und Daten aus dem deutschen SWS-Register zeigen, dass die Gabe von Beta-Interferonen ( $n > 1.000$ ) und Glatirameracetat ( $n > 2.000$ ) in der frühen SWS keinen negativen Einfluss auf Abortrate, Geburtsgewicht, Frühgeburt oder andere SWS-Komplikationen hat (Coyle et al. 2014; Hellwig et al. 2020; Thiel et al. 2016). Beta-Interferone haben dementsprechend 2019 eine Zulassungsänderung erhalten. Es gibt deutlich weniger Daten zur Behandlung mit Interferonen und Glatirameracetat über das erste Trimenon hinaus bzw. während der gesamten SWS (Hellwig und Gold 2011; Fragoso et al. 2013).

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

### I.3.2. Dimethylfumarat

Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität von Dimethylfumarat (DMF) gezeigt, Hinweise auf eine verminderte Fertilität ergaben sich beim Menschen bislang nicht. Dimethylfumarat war im Tiermodell plazentagängig. In klinischen Studien und Beobachtungen nach Zulassung ergeben sich bislang keine Hinweise auf erhöhte Abortraten oder ein erhöhtes Risiko von Missbildungen in der SWS nach Exposition mit Dimethylfumarat (Everage et al. 2018; Hellwig et al. 2019; Gold et al. 2015), wobei die Zahl der prospektiv dokumentierten SWS mit bekanntem Ausgang noch begrenzt ist ( $< 500$ ). Es liegen kaum Daten zur Behandlung mit Dimethylfumarat über das erste Trimenon hinaus bzw. während der gesamten SWS vor.

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

### I.3.3. Teriflunomid

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

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

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

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

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

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

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

### I.3.4. Fingolimod und andere S1P-Rezeptor-Modulatoren

Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität für Fingolimod gezeigt, darunter Fehlgeburten und Organdefekte. Die Daten deuten darauf hin, dass Kinder von Müttern mit Fingolimod-Exposition während der Schwangerschaft ein zweifach erhöhtes Risiko für angeborene Fehlbildungen im Vergleich zur beobachteten Rate in der Allgemeinbevölkerung (2-3% EUROCAT) haben. Fingolimod ist daher kontraindiziert in der SWS, und es muss vor Therapiebeginn mit Fingolimod ein negativer SWS-Test vorliegen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen über das Risiko, das aus einer Behandlung mit Fingolimod für den Fötus entsteht, explizit aufgeklärt werden und während der Behandlung und mind. bis zwei Monate nach Beendigung dieser Therapie wirksam verhüten. Ozanimod muss drei Monate, Siponimod zehn Tage vor geplanter Schwangerschaft abgesetzt werden.

Bei 66 SWS unter einer Therapie mit Fingolimod (Exposition im ersten Trimenon) wurden fünf Fälle mit Missbildungen berichtet (Karlsson et al. 2014). Daten zum Ausgang einer SWS, die im Nebenwirkungsregister der Firma Novartis gesammelt wurden, ergaben zwar keine eindeutigen Hinweise auf erhöhte Raten von Missbildungen im Vergleich zu Daten zur Normalbevölkerung, aber es gab mehr Fälle von kardiovaskulären Anomalien (Geissbühler et al. 2018).

Auch für Siponimod und Ozanimod haben tierexperimentelle Studien eine Reproduktionstoxizität gezeigt.

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

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

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

### I.3.5. Cladribin

Tierexperimentelle Studien haben für Cladribin Reproduktionstoxizität mit Embryotoxizität und Teratogenität gezeigt (EMA 2018; Lau et al. 2002) sowie testikuläre Auswirkungen in Form eines verminderten Gewichts der Testikel und einer erhöhten Anzahl nicht-beweglicher Spermien. Aufgrund des Wirkmechanismus von Cladribin ist von Genotoxizität auszugehen, und Cladribin ist kontraindiziert in der SWS. Vor Behandlungsbeginn mit Cladribin in Jahr 1 und Jahr 2 muss ein negativer SWS-Test vorliegen.

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

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

**Empfehlung C16 (starker Konsens):** Für mindestens vier Wochen nach der letzten Dosis eines jeden Behandlungsjahres mit Cladribin sollen Frauen im gebärfähigen Alter und zeugungsfähige Männer eine zusätzliche Barrieremethode anwenden. Männer sollen auf die Möglichkeit einer Kryokonservierung ihrer Spermien vor Behandlungsbeginn mit Cladribin hingewiesen werden.

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

### I.3.6. Monoklonale Antikörper: Natalizumab, Alemtuzumab, Ocrelizumab/Rituximab

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

#### I.3.6.1. Natalizumab

Natalizumab zeigt präklinisch keine Hinweise auf Mutagenität oder Teratogenität. In einer Studie wurde tierexperimentell eine erhöhte Abortrate festgestellt, und es fanden sich hämatologische Auffälligkeiten bei den Nachkommen.

Insgesamt ergeben sich bislang aus den publizierten Daten keine eindeutigen Hinweise auf eine erhöhte Rate an Missbildungen und/oder eine erhöhte Abortrate unter Natalizumab verglichen mit den Raten in der Allgemeinbevölkerung (Ebrahimi et al. 2014; Friend et al. 2016; Portaccio et al. 2018). In einer Studie (n=376) lag die Missbildungsrate mit 5,05% höher als mit 2,67% in einer Vergleichsgruppe, es zeigte sich dabei kein spezifisches Malformationsmuster (Friend et al. 2016). In den wenigen Fallserien und Berichten, bei denen Natalizumab während der gesamten SWS verabreicht wurde, kam es vereinzelt bei Neugeborenen zu hämatologischen Auffälligkeiten mit Thrombozytopenien und Anämien (De Giglio et al. 2015; Haghikia et al. 2014; Triplett et al. 2020). Passend zu den Daten, dass es nach Beenden von Natalizumab zum Wiederauftreten von Krankheitsaktivität – z. T. auch überschießend - kommen kann, sind bei Beenden der Natalizumab-Therapie zu Beginn der SWS oder während der SWS schwere Schübe in der SWS bzw. postpartal beobachtet worden (Haghikia et al. 2014; Kümpfel et al. 201; Portaccio et al. 2018). In einer Fallserie (n=6) und einer italienischen multizentrischen Kohorte (n=69 SWS) hatten Patientinnen, die zeitnah nach Entbindung ihre Natalizumab-Therapie wieder aufgenommen haben, weniger postpartale Schübe (Portaccio et al. 2018; Vikusic et al. 2015).

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

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

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

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

#### I.3.6.2. Alemtuzumab

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

Es liegen nur wenige Daten zur Behandlung mit Alemtuzumab in der SWS vor. Bisherige Daten aus Schwangerschaftsregistern ergeben keine Hinweise auf Missbildungen oder erhöhte Abortraten für Alemtuzumab (Celius et al. 2018; Rog et al. 2017; Tuohy et al. 2015).

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

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

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

#### I.3.6.3. Ocrelizumab/Rituximab

Tierexperimentell gibt es für Ocrelizumab keine Hinweise auf Teratogenität. Bei Ocrelizumab/Rituximab wurde tierexperimentell eine B-Zell-Depletion in utero und bei den Nachkommen festgestellt. Es liegen nur wenige Daten (< 500) zur Behandlung mit Ocrelizumab/Rituximab innerhalb von sechs Monaten vor Eintritt einer SWS bzw. während einer SWS vor. Bisherige Daten aus Schwangerschaftsregistern ergeben keine Hinweise auf Missbildungen oder erhöhte Abortraten für Ocrelizumab (Kümpfel et al. 2019; Vukusic et al. 2018). Die meisten Daten liegen bislang zu Rituximab vor, die Mehrzahl der SWS trat mehr als zwölf Monate nach der letzten Rituximab-Behandlung auf. Bislang sind keine erhöhten Raten an Missbildungen beobachtet worden (Chakravarty et al. 2011; Das et al. 2018; Kümpfel et al. 2019; Smith et al. 2020). Die FDA empfiehlt eine sichere Empfängnisverhütung für Ocrelizumab bis sechs Monate nach letzter Gabe, die EMA für Ocrelizumab und Rituximab bis zwölf Monate nach letzter Gabe. In einer retrospektiven Untersuchung ergaben sich bei Pausieren einer Rituximab Therapie aufgrund einer SWS (n=27) keine Hinweise auf einen „Rebound“ bzw. Wiederanstieg der Krankheitsaktivität während der Therapiepause. (Juto et al. 2020).

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

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

#### **I.3.7. Mitoxantron**

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

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

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

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

#### I.4. Besonderheiten postpartum und Stillen

Ausschließliches Stillen ohne „Zufüttern“ wirkte sich in Untersuchungen positiv auf die postpartale Schubrate aus. Dabei hatten Frauen, die länger als 15 Monate stillten, ein geringeres Risiko, nach einem Klinisch isoliertem Syndrom (KIS) eine MS zu entwickeln (Hellwig et al. 2009; Langer-Gould et al. 2009 und 2020). In einer Untersuchung aus Spanien konnte dies allerdings nicht bestätigt werden (Zuluaga et al. 2019).

Außer für Beta-Interferone 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, von Glatirameracetat nicht untersucht. Die beim Kind relevante pharmakologische Dosis von Beta-Interferonen und Glatirameracetat ist als sehr gering einzuschätzen. Erste Erfahrungen mit Einsatz von Glatirameracetat während der Stillperiode ergaben bislang keine Hinweise auf negative Einflüsse auf das Kind.

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

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

Für eine kurzdauernde 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 Cortisol-Produktion entspricht ([/https://www.embryotox.de](https://www.embryotox.de)).

**Empfehlung C26 (starker Konsens):** Die Indikation zur Wiederaufnahme einer Immuntherapie nach Entbindung sollte in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität vor und während der SWS gestellt werden. Ausschließliches Stillen sollte bei Frauen, die postpartal nicht mit einer Immuntherapie behandelt werden, unterstützt werden.

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

**Empfehlung C 28 (Konsens):** Schübe können mit hochdosierten Steroiden in der Stillzeit behandelt werden, nach GKS kann eine Stillpause von einigen Stunden (1-4h) erfolgen, um die Konzentration in der Milch zu reduzieren. Stillen sollte deshalb nicht beendet werden.

### I.5. Reproduktionsmedizin und Multiple Sklerose

In Fallsammlungen und einer aktuellen Metanalyse konnte eine erhöhte Schubrate nach reproduktionsmedizinischen Behandlungen gezeigt werden (Hellwig et al. 2008 und 2009; Laplaud et al. 2006).

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

Konsultationssfassung

## II. MS bei Älteren, Kindern und Jugendlichen

### II.1. Multiple Sklerose im hohen Erwachsenenalter

Bei 5-10% der Patienten manifestiert sich die MS im späteren Erwachsenenalter ("late-onset"-MS; Alter bei Erstmanifestation > 50 Jahre), und epidemiologische Studien deuten darauf hin, dass die Prävalenz der MS im höheren Erwachsenenalter ansteigt (Martinelli et al. 2004; Polliack et al. 2001; Vaughn et al. 2019). Hinzu kommt, dass durch bessere Versorgung MS-Patienten insgesamt älter werden und somit eine größer werdende Population darstellen (Vaughn et al. 2019). Die Abgrenzung zu anderen Erkrankungen – insbesondere kardiovaskuläre zerebrovaskuläre – kann schwierig sein, denn das Risiko für das Auftreten von vaskulären Marklagerläsionen im MRT steigt mit dem Alter an. (Habes et al. 2018).

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

Patienten mit spätem Beginn einer MS sind häufiger als sonst männlich (Verhältnis Frauen:Männer bei LONMS 2:1 statt 3:1 in der Gesamtpopulation), haben öfter eine primär progrediente MS und erreichen schneller einen EDSS von 6,0 Punkten (Alroughani et al. 2016; Guillemin et al. 2017; Kis et al. 2008; Shirani et al. 2015; Tremlett and Devonshire 2006). Nachdem in vielen Zulassungsstudien Patienten mit einem Alter von mehr als 55 Jahren nicht oder aber nur zu einem geringen Anteil eingeschlossen wurden, liegen nur wenige Daten zur Behandlung und den Effekten der verschiedenen krankheitsmodifizierenden Therapien bei MS-Patienten mit Alter > 55 Jahre bzw. keine Daten zu Patienten > 65 Jahre vor. In zwei Metaanalysen zur Wirksamkeit von verschiedenen Immuntherapien konnte gezeigt werden, dass die Effekte der Therapien bei jüngeren MS-Patienten (< 40 Jahre) stärker ausgeprägt sind als bei Patienten > 40 Jahre und dass der durchschnittliche MS-Patient ab einem Alter von > 53 Jahre kaum noch von einer Immuntherapie profitiert (Signori et al. 2015, Weidemann et al. 2017). Zudem gibt es Hinweise, dass es nach Beenden einer Immuntherapie bei älteren Patienten nur selten zum erneuten Auftreten von Schüben kommt (Hua et al. 2018).  
Trotzdem:

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

Außerdem können bei Patienten mit LONMS auch eher Komorbiditäten (Hypertonie, Fettstoffwechselstörung, Diabetes, Infektanfälligkeit) bestehen, die mit einem schlechteren Verlauf assoziiert sein können (Kappus et al. 2016; Weinstock-Guttman et al. 2019).

**Empfehlung C32 (starker Konsens):** Auf zusätzliche kardio-vaskuläre Risikofaktoren, die ggf. behandelt werden müssen, sollte bei LONMS-Patienten besonders geachtet werden.

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

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

## II.2. Multiple Sklerose im Kindes- und Jugendalter

Bei 3-7% aller MS-Patienten tritt die Erkrankung vor dem 18. Lebensjahr auf und weist wichtige Besonderheiten in ihrem Verlauf im Vergleich zu Erwachsenen auf, wie eine häufig polyfokale Manifestation und Enzephalopathie, eine höhere Schubrate in den ersten sechs Jahren, höhere Läsionslast, längere Phase bis zum Erreichen einer relevanten Behinderung und nur extrem selten eine primär-progressive Verlaufsform (Aubert-Broche et al. 2014; Belam et al. 2016; Gorman et al. 2009; Renoux et al. 2007). Weiterhin muss bei Kindern mit MS differentialdiagnostisch an ein breiteres Spektrum von entzündlichen und neurometabolischen ZNS-Erkrankungen gedacht werden (Rostasy et al. 2016).

Die Diagnose der pädiatrischen MS erfolgt nach den McDonald-Kriterien von 2010 und den Empfehlungen der International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group (IPMSSG) (Krupp et al. 2013; Polmann et al. 2011). Die kürzlich revidierten McDonald-Kriterien von 2017 haben bisher keinen Eingang in die Diagnosestellung gefunden (Thomson et al. 2018).

Grundsätzlich gelten für die akute und langfristige medikamentöse Behandlung bei Kindern vergleichbare Empfehlungen wie bei Erwachsenen:

**Empfehlung C34 (starker Konsens):** Die Therapie eines akuten Schubs bei Kindern soll wie bei Erwachsenen erfolgen. Methylprednisolon soll dabei gewichtsadaptiert in einer Dosis von 20 mg/kg KG/Tag (Maximaldosis 1 g/Tag) gegeben werden.

Daten zur Wirksamkeit, Sicherheit oder Verträglichkeit der verschiedenen Immuntherapien wurden bis auf eine Ausnahme (siehe unten) nur durch retrospektive und Open-label-Studien bei Kindern gewonnen (Chitnis et al. 2012; Kornek et al. 2003; Tenenbaum et al. 2013). Aufgrund dieser Studien wurden die verschiedenen Beta-Interferone (u. a. ab dem 2. Lebensjahr) und Glatirameracetat (ab dem 12. Lebensjahr) für die Anwendung bei Kindern von der EMA zugelassen (Ghezzi et al. 2016). Natalizumab (NAT), Alemtuzumab, Cladribin, Dimethylfumarat, Teriflunomid und Ocrelizumab sowie Rituximab haben dagegen für die Behandlung von Kindern keine Zulassung. Studien zu Dimethylfumarat (10-17 Jahre, aktiver Komparator Interferon-beta 1a i.m.) und Teriflunomid (TERIKIDS, 10-18 Jahre, Plazebo-kontrolliert) werden aktuell bei Kindern mit MS durchgeführt (Waubant et al. 2019). Für die Anwendung von NAT bei Kindern liegen retrospektive Daten vor, die andeuten, dass die Behandlung mit NAT die jährliche Schubrate und das Auftreten von neuen T2-Läsionen günstig beeinflusst (Huppke et al. 2017). Die Immuntherapie bei Kindern orientiert sich prinzipiell an der Therapie der MS im Erwachsenenalter. Allerdings sollte nur ein Teil der Medikamente bei Kindern zum Einsatz kommen.

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

Vor kurzem wurden die Ergebnisse der PARADIGMS-Studie publiziert, in der die Wirksamkeit von Fingolimod im Vergleich zu Interferon-beta 1 a i.m. in einem prospektiven, doppelblinden kontrollierten Design bei 190 Kindern untersucht wurde (Chitnis et al. 2018). Aufgrund dieser Studiendaten wurde Fingolimod Ende 2018 in der EU für die Behandlung der RRMS bei Kindern ab zehn Jahren mit hochaktiver schubförmiger MS zugelassen, die trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie einen hochaktiven Krankheitsverlauf haben oder zur Primärtherapie von Patienten mit rasch fortschreitender schubförmiger MS mit zwei oder mehr Schüben mit Behinderungsprogression in einem Jahr.

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

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

### III Besonderheiten bei der Therapieumstellung

#### III.1. Einleitung

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

#### III.2. Besonderheiten bei der Therapieumstellung

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

Die Medikamentenumstellung ist jeweils eine individuelle Entscheidung, bei der Verträglichkeit, Nebenwirkungen, Adhärenz, Krankheitsaktivität sowie Therapierisiken, auch in Hinblick auf Vortherapien bzw. Komorbiditäten, berücksichtigt werden müssen. Neben der Patientenpräferenz müssen hierbei folgende wirkstoffbezogene Faktoren berücksichtigt werden: Wirkmechanismus, Halbwertszeit, Dauer und Ausmaß der immunologischen Effekte, die einen Einfluss auf den zu erwartenden Zeitpunkt der Wiederkehr der Krankheitsaktivität - ggf. auch im Sinne einer Rebound-Aktivität haben - sowie Nebenwirkungen bzw. Risiken.

**Empfehlung C38 (starker Konsens):** Therapieumstellungen sollen Verträglichkeit, Nebenwirkungen, Adhärenz, Patientenpräferenz, Krankheitsaktivität sowie Therapierisiken, auch in Hinblick auf Vortherapien bzw. Komorbiditäten, der sequentiellen Immuntherapien gegenüber dem Krankheitsrisiko abwägen.

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

Ein wesentliches Problemfeld ist dabei die Lymphopenie. Dimethylfumarat kann zu einer Lymphopenie führen, die eine Umstellung verzögern kann.

Bei Cladribin, Fingolimod und anderen S1P-Modulatoren, Alemtuzumab, B-Zell-depletierenden Therapien und Mitoxantron wird eine Lymphopenie therapeutisch induziert, und insbesondere bei Fingolimod und anderen S1P- Rezeptor- Agonisten wie Ozanimod kann die Erholung der Lymphopenie nach Absetzen des Medikaments sehr protrahiert verlaufen.

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

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

### III.3. Einzelsubstanzen

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

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

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

In Anbetracht der langen medianen Halbwertszeit von Teriflunomid nach wiederholten Dosen von 14 mg von etwa 19 Tagen dauert es durchschnittlich acht Monate, bis Plasmakonzentrationen von unter 0,02 mg/l erreicht werden, wobei es aufgrund individueller Unterschiede bei der Clearance der Substanz bis zu zwei Jahre dauern kann. Phase-II-Studien ergaben keine Hinweise für neu aufgetretene Nebenwirkungen oder Risiken für eine Kombination mit Glatirameracetat (Freedman et al. 2015) oder Beta-Interferonen (Freedman et al. 2012).

**Empfehlung C43 (starker Konsens):** Bei der Umstellung von Teriflunomid auf andere Immuntherapien, Ausnahmen sind Beta-Interferone und Glatirameracetat, sollte eine forcierte Elimination mit Colestyramin oder Aktivkohle und anschließend eine Spiegelbestimmung erfolgen.

**Empfehlung C44 (Konsens):** Bei Umstellung von Cladribin auf andere Immuntherapien sollen die lang anhaltenden Lymphopenien berücksichtigt werden. Vor Umstellung sollte es zu einer Normalisierung des Differentialblutbilds gekommen sein. Die Bestimmung der Lymphozyten-Populationen (CD4+-T-Zellen, CD8+-T-Zellen und CD19+ -B-Zellen) kann zur Beurteilung der Immunkompetenz erwogen werden.

**Empfehlung C45 (Konsens):** Bei Umstellung von Fingolimod auf andere DMTs sollte die Lymphopenie, ggf. auch Leukopenie abgeklungen sein.

**Empfehlung C46 (Konsens):** Vor Umstellung von Fingolimod auf andere DMTs soll aufgrund des potenziellen Risikos eine PML mittels MRT ausgeschlossen werden.

**Empfehlung C47 (Konsens):** Bei einem Wechsel innerhalb von acht Wochen von Natalizumab auf hochaktive Therapien (Alemtuzumab, B-Zell-Therapie, Cladribin, Fingolimod) sollte neben der MRT bei JCV-Antikörper-positiven Patienten mit einer Therapiedauer von > 20 Monaten eine Liquor-Analyse (Liquor mit JCV-PCR) ergänzt werden.

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

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

**Empfehlung C49 (Konsens):** Vor Umstellung von B-Zell-depletierenden Therapien (Ocrelizumab, Rituximab) auf Alemtuzumab, Cladribin, Natalizumab und Mitoxantron sollen ein CD19+-B-Zell-Status, ein Differentialblutbild und Immunglobuline erhoben werden. Das Risiko einer noch vorhandenen B-Zell-Depletion, vor allem hinsichtlich Infekten, soll gegen den Nutzen einer Folgetherapie abgewogen werden.

**Empfehlung C50 (Konsens):** Bei Umstellung von Mitoxantron auf andere Immuntherapien sollen die lang anhaltenden immunologischen Effekte, vor allem bei Umstellung auf depletierende Substanzen bzw. solche mit einem Risiko für opportunistische Infektionen berücksichtigt werden. Vor Umstellung sollte es zu einer Normalisierung des Differentialblutbilds kommen, die Durchführung eines zellulären Immunstatus (CD4+-T-Zellen, CD8+-T-Zellen und CD19+ -B-Zellen) kann zur Beurteilung der Immunkompetenz erwogen werden. Da eine Kardiotoxizität sowie hämatologisch-onkologische Erkrankungen (v. a. AML) auch Jahre nach Therapieende auftreten können, sollen kardiologische Kontrollen inkl. Echokardiographie und Kontrollen des Differentialblutbilds jährlich über fünf Jahre nach Therapieende hinweg erfolgen.

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

## D Symptombezogene Therapie

### I. Einleitung

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

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

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

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

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

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

Hinzu kommt, dass eine Verblindung insbesondere für nicht-medikamentöse Maßnahmen oftmals nur schwer möglich ist (z. B. bei der Hippotherapie). Die eingeschränkte Datenlage zu einzelnen Interventionen erlaubt somit weder eindeutige Rückschlüsse über deren Wirksamkeit oder Unwirksamkeit noch über die Effektstärke.

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

## II. Spastik

### Definition und funktionelle Bedeutung:

Spastik ist eine Folge einer Läsion deszendierender motorischer Bahnen und führt zu muskulärer Tonussteigerung, verlangsamten Bewegungsabläufen, gesteigerten Muskeleigenreflexen und pathologisch enthemmten Synergismen, häufig begleitet von Paresen. In Abhängigkeit vom Schweregrad können Schmerzen (insbesondere schmerzhaft einschießende Beugespasmen), Kontrakturen, Schwierigkeiten bei der Intimpflege (Adduktorenspastik) und Blasenentleerungsstörungen auftreten (Flachenecker et al. 2014; Holper et al. 2010). Gemäß dem deutschen MS-Register weist knapp die Hälfte der Patienten eine Spastik auf (Rommer et al. 2018). In der deutschlandweiten, multizentrischen MOVE-Studie litten etwa zwei Drittel der Patienten an einer permanenten Spastik, 25% an paroxysmaler (einschießender) Spastik und 6% an beiden Formen (Flachenecker et al. 2014).

### Notwendige Diagnostik:

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

**Empfehlung D4 (Konsens):** Die Spastik soll bei der neurologischen Untersuchung erfasst werden. Eine Quantifizierung des Symptoms sollte mit Hilfe der „Numerical Rating Scale“ (NRS) durch den Patienten erfolgen.

### Therapieziele:

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

### Therapie:

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

**Empfehlung D5 (Konsens):** Neben der Vermeidung spastikauslösender Ursachen soll regelmäßige Physiotherapie (je nach individueller Situation 2 -3x pro Woche, ggf. als Doppelbehandlung über 60 Minuten) durchgeführt werden, unterstützt von eigenständigem, täglichem Üben.

Zur medikamentösen Therapie werden häufig orale Antispastika (Baclofen, Tizanidin) eingesetzt, obwohl die Datenlage hierzu dürftig ist. Beide Präparate lockern den spastischen Muskeltonus in vergleichbarem Ausmaß, ohne jedoch zu einem funktionellen Zugewinn zu führen (Paisley et al. 2002). Benzodiazepine, Dantrolen und Memantin haben allenfalls historische Bedeutung und werden nur noch in Einzelfällen eingesetzt, vor allem aufgrund des Nebenwirkungsprofils bzw. der ruhenden Zulassung bei MS (Henze et al.). Während die Wirkung von Cannabinoiden lange Zeit umstritten war, zeigen mehrere neue Studien (darunter eine Metaanalyse mit 666 Patienten (Wade et al. 2010) und zwei randomisierte, doppelblinde Studien der Evidenzklasse I (Colin et al. 2010; Novotna et al. 2011)), dass mit dem oromukosal verabreichten 1:1 Kombinationspräparat aus Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (Nabiximols) die Spastik bei rund 40% der zuvor unbefriedigend behandelten Patienten um mehr als 30% auf der NRS („Responder“) reduziert werden kann (Übersichten in Henze et al. 2017; Zettl et al. 2016). Seit Juli 2011 ist das Sativex® als Spray zur Add-on-Therapie der mittelschweren bis schweren Spastik zugelassen und kann auf Betäubungsmittelrezept verordnet werden, wenn durch die übliche antispastische Medikation keine ausreichende Wirkung zu erzielen ist. In der kürzlich abgeschlossenen SAVANT-Studie wurde die Wirksamkeit von Sativex® nochmals bestätigt, auch gegenüber einer Optimierung oraler Antispastika (Markova et al. 2018). Synthetisches THC wie Dronabinol oder Nabilon sind genauso wie Cannabisblüten nicht zugelassen, aber verordnungsfähig - wenngleich die Datenlage hierzu widersprüchlich ist (Meza et al. 2017; Zajcek et al. 2012). Zwei kontrollierte Studien belegen, dass Gabapentin in Dosierungen von 1.200 bzw. 2.700 mg pro Tag die (paroxysmale) Spastik und spastikbedingte Schmerzen reduziert (Cutter et al. 2000; Mills et al. 2016). Bei fokaler Spastik (z. B. ausgeprägter Adduktorenspastik) ist Botulinumtoxin A in Kombination mit Physiotherapie wirksam (Giovannelli et al. 2007). Bei schwerer Spastik kann zur Erleichterung pflegerischer Maßnahmen Baclofen intrathekal mit Hilfe einer implantierbaren Pumpe appliziert werden; die intrathekale Gabe von Triamcinolon kann in Einzelfällen hilfreich sein (Henze et al. 2017).

**Empfehlung D6 (Konsens):** Bei funktionell beeinträchtigender Spastik soll unterstützend eine medikamentöse Therapie mit oralen bzw. oromukosalen („add-on“) Antispastika und vorsichtiger Eindosierung (cave: Stützfunktion der Spastik, Fatigue) angeboten werden, vorzugsweise in Absprache mit dem behandelnden Physiotherapeuten. Dabei soll mit Baclofen bzw. Tizanidin begonnen und ggf. kombiniert werden. Bei unzureichender Wirksamkeit und funktionell weiterhin beeinträchtigender Spastik sollte die Medikation um Sativex® ergänzt werden.

**Empfehlung D7 (Konsens):** Bei paroxysmaler Spastik kann Gabapentin erwogen werden<sup>5</sup>.

**Empfehlung D8 (starker Konsens):** Bei Unverträglichkeit oder mangelnder Wirksamkeit oraler bzw. oromukosaler Antispastika können andere Cannabinoide erwogen werden.

**Empfehlung D9 (Konsens):** Bei unzureichendem Ansprechen auf Physiotherapie oder nicht tolerablen Nebenwirkungen der oralen bzw. oromukosalen Medikation sollten invasive Verfahren wie Botulinumtoxin A (fokale Spastik) oder intrathekales Baclofen in Betracht gezogen werden.

**Empfehlung D10 (Konsens):** Intrathekales Triamcinolon<sup>6</sup> kann in Einzelfällen erwogen werden.

### III. Gangstörung und eingeschränkte Mobilität

#### Definition und funktionelle Bedeutung:

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

#### Notwendige Diagnostik:

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

#### Therapieziele:

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

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

**Empfehlung D11 (starker Konsens):** Die nicht-medikamentöse Therapie soll gemäß den Empfehlungen der DGNR-Leitlinie (Tholen et al. 2019) erfolgen.

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

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

<sup>5</sup> Zulässiger Off-label use nach Anlage VI (Teil A) der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL)

<sup>6</sup> Off-label use

**Empfehlung D12 (Konsens):** Zusätzlich soll ein Behandlungsversuch mit Fampridin angeboten werden, vor allem bei eingeschränkter, aber noch erhaltener Gehfähigkeit (EDSS 4,0 – 7,0, *on-label*). Dieser sollte standardisiert über mindestens zwei Wochen mit Dokumentation des Behandlungserfolgs (Ganggeschwindigkeit anhand standardisierter Gehstrecke über z. B. 7,62 m („Timed 25 foot walk“) oder 10 m) erfolgen.

Auch zur Verbesserung von Standsicherheit oder Handfunktion kann ein Behandlungsversuch mit Fampridin erwogen werden<sup>7</sup>.

## IV. Ataxie und Tremor

### Definition und funktionelle Bedeutung:

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

### Notwendige Diagnostik:

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

### Therapieziele:

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

### Therapie:

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

### Nicht-medikamentöse Behandlung:

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

---

<sup>7</sup> Off-label use

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

**Empfehlung D13 (Konsens):** Bei beeinträchtigender Ataxie sollen regelmäßige koordinationsfördernde Physio- und Ergotherapie erfolgen; Eis Anwendungen vor manuellen Tätigkeiten sowie Handgelenks- oder andere Gewichte sollen erst nach physio- bzw. ergotherapeutischer Erprobung eingesetzt werden.

#### Medikamentöse Behandlung:

Ergänzend stehen – insbesondere beim MS-bedingtem Tremor – einige medikamentöse Therapien zur Verfügung. Die meisten Substanzen (siehe unten) haben sich allerdings zumeist als nur wenig wirksam bzw. mit zahlreichen Nebenwirkungen behaftet erwiesen (Henze et al. 2017; Koch et al. 2007; Mills et al. 2007). Betablocker können ggf. die Stärke des Tremors verringern, vor allem wenn dieser durch psychische Erregung verstärkt wird (Expertenmeinung). Primidon (31,5-750 mg/Tag) führte in einer kleinen unkontrollierten Studie mit zehn Patienten über zwölf Wochen – bei guter Verträglichkeit - zu einer signifikanten Besserung des zerebellären Tremors bei den ATL und der Tremorintensität, nicht jedoch beim "9-HPT" (Naderi et al. 2012). Auch für Topiramamat konnte in einer offenen Studie mit neun Patienten (davon fünf Patienten mit MS) eine Reduktion des zerebellären Tremors in mehreren klinischen Tests beobachtet werden, vier Patienten beendeten die Studie jedoch vorzeitig auf Grund von Nebenwirkungen (Verhaltensänderungen, kognitive Einschränkungen, körperliche Schwäche, Parästhesien) (Sechi et al. 2003). Bei einer weiteren Patientin gelang mit Topiramamat (150 mg/d) eine Verbesserung sowohl des Tremors als auch der zerebellären Ataxie (Schroeder et al. 2010). Mit 4-Aminopyridin konnte bei einem Patienten der Tremor der oberen Extremitäten deutlich reduziert werden (Schniepp et al. 2013).

Mittels Botulinumtoxin A wurde in einer randomisierten Cross-over-Studie mit 23 Patienten (33 Arme) nach zwölf Wochen eine signifikante Verbesserung eines Tremorscores (*Bain Score for Tremor Severity*,  $p=0,0005$ ) sowie der Fähigkeit zu schreiben ( $p=0,0003$ ) und zu zeichnen ( $p=0,0002$ ) gegenüber Placebo dokumentiert (van der Walt et al. 2012).

Mit Clonazepam, Ondansetron, Dolasetron, Physostigmin, Isoniazid und Nabiximols ergaben sich keine positiven Ergebnisse (Henze et al. 2017). Insgesamt kann der Tremor erfahrungsgemäß besser als die Ataxie beeinflusst werden.

**Empfehlung D14 (starker Konsens):** Bei beeinträchtigendem Tremor kann ein Therapieversuch mit Propanolol, Primidon oder Topiramamat unter Beachtung der Nebenwirkungen erwogen werden, auch in Kombination. Bei fortbestehender Therapieresistenz des Tremors kann ein Versuch mit Botulinumtoxin erwogen werden<sup>8</sup>.

#### Invasive/operative Therapie:

Mittels Stimulation des N. vagus (VERSUS) wurde bei drei Patienten mit ausgeprägtem zerebellären Tremor eine Besserung über die gesamte Nachbeobachtungszeit von 26 Monaten erzielt (Marusu et al. 2007). Bezüglich der Tiefen Hirnstimulation (Nucleus ventralis intermedius-VIM) gibt es zahlreiche kleine Studien mit positiven Effekten beim Tremor, nicht jedoch bei der Ataxie (Timmermann 2009; Henze 2017).

---

<sup>8</sup> Sämtlich off-label use

Die Deutsche Arbeitsgemeinschaft Tiefe Hirnstimulation sowie die Deutsche Gesellschaft für Neurologie haben 2009 bzw. 2012 diesbezügliche Empfehlungen zum Vorgehen publiziert (Timmermann et al. 2009; Deuschl et al. 2012). Zumeist ist eine mehrmalige Anpassung der Stimulationsparameter erforderlich, sodass eine sorgfältige und intensive postoperative Einstellung und Nachbetreuung unverzichtbar ist.

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

**Empfehlung D15 (Konsens):** Bei funktionell stark beeinträchtigendem Tremor und Wirkungslosigkeit bzw. intolerablen Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie kann die Vorstellung in einem Zentrum zur Tiefenhirnstimulation erwogen werden.

## V. Fatigue

### Definition und funktionelle Bedeutung:

Unter Fatigue versteht man eine erhöhte Erschöpfbarkeit, die von den Betroffenen als abnorme Müdigkeit und Energiemangel erlebt wird, entweder dauerhaft vorhanden sein kann („fatigue“) oder sich im Tagesverlauf entwickelt bzw. verstärkt („fatigability“), und eine mentale und/oder körperliche Komponente aufweist (Kluger et al. 2013). Typischerweise wird die Fatigue bei Wärmeeinwirkung verstärkt („Uhthoff-Phänomen“). Die Fatigue kann bereits frühzeitig im Krankheitsverlauf oder als isoliertes Schubsymptom auftreten (Flachenecker et al. 2008) und ist unabhängig von der körperlichen Behinderung (Flachenecker et al. 2002). Die Prävalenz wird (abhängig von der Studienpopulation und dem verwendeten Instrument) mit bis zu 90% angegeben (Flachenecker et al. 2015); im deutschen MS-Register war die Fatigue mit 58% das häufigste Symptom und sogar bei 31% der Patienten innerhalb der ersten zwei Jahre vorhanden (Rommer et al. 2018). Die Fatigue ist ein multidimensionales Syndrom mit somatisch-physischen, kognitiven und psychosozialen Aspekten, führt zu erheblichen Beeinträchtigungen in Alltag und Beruf und ist eine wesentliche Ursache für vorzeitige Erwerbsunfähigkeit (Flachenecker et al. 2017; Sterz et al. 2016).

### Notwendige Diagnostik:

Die exakte Beschwerdeschilderung dient dem Ausschluss anderer Ursachen („sekundäre Fatigue“) wie Schlafstörungen (z. B. durch Depressionen, Blasenstörungen, periodische Beinbewegungen bzw. Restless-Legs-Syndrom), medikamentösen Einflüssen (Antispastika, Antidepressiva, Nebenwirkungen der Immuntherapie, z. B. bei Interferonen) und Begleiterkrankungen (Hypothyreose, Anämie, Vitamin-B-12-Mangel) und der Abgrenzung zu depressiven und/oder kognitiven Störungen (Flachenecker et al. 2017). Standardisierte Fragebogen 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 mit Hilfe einer neuropsychologischen Untersuchung mit Messung der Aufmerksamkeitsintensität (Subtest "Alertness" der "Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung" (TAP)) möglich (Claros-Salinas et al. 2013; Flachencker et al. 2008; Weinges-Evers et a. 2010), die körperliche Fatigue kann mit Hilfe einer standardisierten Laufbandbelastung erfasst werden (Sehle et al. 2014). Eine derartige Objektivierung ist insbesondere bei der Beurteilung der beruflichen Leistungsfähigkeit hilfreich.

**Empfehlung D16:** Symptome und Beeinträchtigungen der Fatigue sollen erfragt werden. **(Starker Konsens)**. Dabei sollte der Einsatz eines standardisierten Fragebogens erfolgen **(Konsens)**. Unterstützend kann eine neuropsychologische Untersuchung mit Testung der Aufmerksamkeitsintensität erwogen werden **(Konsens)**.

#### Therapieziele:

Verringerung der Fatigue, Verbesserung des Umgangs damit, Linderung des Leidensdrucks, Bewältigung von Alltagsanforderungen sowie im möglichst langfristigen Erhalt der beruflichen Leistungsfähigkeit - ggf. auch teilweise.

#### Therapie:

Neben der Erfassung und ggf. spezifischen Behandlung sekundärer Ursachen (siehe oben) stehen nicht-medikamentöse Maßnahmen im Vordergrund. In mehreren kontrollierten Studien und Metaanalysen wurden positive Effekte für psychoedukative Verfahren wie Vermittlung von Energiemanagement-Strategien, kognitiver Verhaltenstherapie und Achtsamkeitstraining beschrieben (Veauthier et a. 2016). Die Senkung der Körpertemperatur durch Kühlelemente, kalte Bäder oder Klimatisierung führt zu einer vorübergehenden Verbesserung der Fatigue und kann einfach und selbständig durchgeführt werden (Henze et al. 2018). Körperliches Training, insbesondere mit aeroben Ausdauersportarten, ist systematischen Reviews zufolge ebenfalls wirksam und nicht schädlich (Henze et al. 2018; Khan et al. 2017). Eine Plazebo-okontrollierte, doppelt-blinde Studie mit 30 Patienten deutet darauf hin, dass ein neuropsychologisch geleitetes Training der Aufmerksamkeitsintensität sowohl die Aufmerksamkeitsintensität als auch die subjektiv erlebte Fatigue verbessern kann (Flachencker et al. 2017).

**Empfehlung D17 (Konsens):** Zur Behandlung beeinträchtigender Fatigue sollen nicht-medikamentöse Maßnahmen wie Energiemanagementprogramme, kognitive Verhaltenstherapie, Achtsamkeitstraining und ggf. ein Aufmerksamkeitstraining angeboten werden. Patienten sollen zu den Möglichkeiten kühlender Maßnahmen und körperlichen Trainings (Ausdauertraining) beraten werden.

Für die Wirksamkeit medikamentöser Therapien gibt es keine hinreichende Evidenz: Eine systematische Übersicht von fünf Studien mit 272 Patienten zu Amantadin ergab inkonsistente Effekte (Pucci et a. 2007). Modafinil war zwar in unkontrollierten Studien wirksam; dies konnte jedoch in kontrollierten Studien nicht reproduziert werden, nicht zuletzt aufgrund des ausgeprägten Plazebo-Effekts (Brown et al. 2010; Möller et al. 2011 ). Weniger gut untersucht sind Pemolin, L-Carnitin, 4-Aminopyridin und Aspirin, auch hier ist kein eindeutig positiver Effekt belegt (Yang et al. 2017). Alfalcidol (ein Vitamin-D- Analogon) führte in einer Plazebo-kontrollierten, doppelblinden Studie mit 158 Patienten zu einer größeren Reduktion der Fatigue als Plazebo (Achiron et al. 2015). Eine rezente Studie mit 32 MS-Patienten zeigte eine persistierende Verbesserung von Aufmerksamkeitsparametern und subjektiv erlebter Fatigue unter Fampiridin (Broicher et a. 2018).

Für beide Substanzen fehlen allerdings noch Bestätigungsstudien. Insgesamt ist kein Medikament für die Behandlung der MS-bedingten Fatigue zugelassen, gemäß einem Beschluss des G-BA von vom 19.05. 2011 ist Amantadin auch nicht erstattungsfähig. Antidepressiva (v. a. SSRI) sind bei (gleichzeitig oder alleinig) vorhandener depressiver Verstimmung wirksam (Veauthier et al. 2016), unserer Erfahrung nach aber nicht bei der Fatigue. Inwieweit eine *Immuntherapie* positive Effekte auf die Fatigue hat, ist entweder nicht untersucht, nur in offenen Beobachtungsstudien gesehen worden (Glatirameracetat, Fingolimod und Natalizumab) oder von zweifelhafter klinischer Relevanz (Teriflunomid) (Voelter et al. 2016)

**Empfehlung D18 (Konsens):** In Einzelfällen können Therapieversuche mit Amantadin<sup>9</sup> (100 – 200 mg/d, cave Unruhe, Schlafstörungen, Ödeme, Harnretention bei Prostatahypertrophie oder Augendruckerhöhung) oder Modafinil<sup>10</sup> (50 – 200 mg/d, cave Kopfschmerzen, Schwindel, Nervosität, Herzrasen, Leberwerterhöhungen) erwogen werden.

**Empfehlung D19 (Konsens):** Antidepressiva (v. a. SSRI) können bei (gleichzeitig oder alleinig) vorhandener depressiver Verstimmung eingesetzt werden, nicht aber bei alleiniger Fatigue.

## VI. Kognitive Defizite

### Definition und funktionelle Bedeutung:

Kognitive Einschränkungen bei der MS sind häufig und beinhalten vor allem Störungen der Aufmerksamkeit, des Gedächtnisses, der Konzentrationsfähigkeit, der Exekutivfunktionen und der visuokonstruktiven Fähigkeiten (Amato et al. 2006), weniger einen generellen intellektuellen Abbau. Kognitive Einschränkungen können bereits zu Krankheitsbeginn sowie bei einem Teil der Patienten mit KIS nachgewiesen werden (22%) (Johnen et al. 2019). Sie treten im Krankheitsverlauf bei bis zu 2/3 der Patienten auf, auch bei körperlich weniger schwer betroffenen, nehmen über zehn bis 20 Jahre zu (Kalb et al. 2018), führen zu Schwierigkeiten bei der Alltagsbewältigung und sind bei etwa 50% der Patienten für deren vorzeitiges Ausscheiden aus dem Erwerbsleben verantwortlich (Flachenecker et al. 2017; Sterz et al. 2016).

### Notwendige Diagnostik:

Hier ist eine spezifische Anamnese, insbesondere bezüglich Schwierigkeiten in Alltag, Ausbildung und Beruf vorzunehmen, wobei auf eine Abgrenzung gegenüber Fatigue und Depression (siehe entsprechende Kapitel dieser Leitlinie) zu achten ist. Basale und validierte Screeningverfahren sind der *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) und das *Brief International Cognitive Assessment for MS* (BICAMS (Goverover), während der *Paced Auditory Serial Addition Test* (PASAT) als isolierter Test nicht mehr empfohlen wird (Kalb et al. 2018). Bei pathologischen Befunden erfolgt eine ausführliche neuropsychologische Testung, möglichst ggf. mit u. a. PC-gestützten Verfahren (Kalb et al. 2018), da nur so die kognitiven Defizite genau erfasst werden können und eine möglichst zielgerichtete Therapie eingeleitet werden kann.

**Empfehlung D21 (Konsens):** Bestehen kognitive Einschränkungen, soll ein störungsspezifisches, überwiegend PC-gestütztes Training der gestörten kognitiven Fähigkeiten im Rahmen einer neuropsychologischen Behandlung, ggf. mit Einsatz von Memotechniken erfolgen; in komplexen Fällen soll eine ambulante oder stationäre Rehabilitation durchgeführt werden.

<sup>9</sup> Nicht zu Lasten der GKV verordnungsfähig nach Anlage VI (Teil B) der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL).

<sup>10</sup> Off-label use.

### Therapieziele:

Erhalt kognitiver Funktionen bzw. Reduktion kognitiver Defizite, Vermittlung von Strategien zur Kompensation von Defiziten, Vermeidung sekundärer Teilhabestörungen, Bewältigung der Anforderungen in Alltag und Beruf.

### Therapie:

Basismaßnahmen sind die Vermittlung von Informationen zu kognitiven Einschränkungen, die Therapie von Komorbiditäten (insbesondere Depression, Fatigue, Schlafstörungen), die Einbeziehung des sozialen Umfeldes sowie die Vermeidung kognitiv beeinträchtigender Medikation (Kalb et al. 2018). Medikamentöse Therapien (z. B. Acetylcholinesterase-Hemmstoffe, Memantin, Modafinil, Amantadin, Gingko biloba) sind nach aktueller Studienlage nicht wirksam (Roy et al. 2016).

Es werden daher nicht-medikamentöse Interventionen eingesetzt (restituierende Verfahren, Vermittlung von Kompensations- und Adaptationsstrategien). Das Training kognitiver Funktionen muss immer spezifisch auf das jeweilige Defizit zielen. Oft sind eine psychotherapeutische Begleitung und/oder eine antidepressive Behandlung erforderlich, ebenso begleitende Entspannungsverfahren sowie eine ausreichende Dauer der Therapie.

Die Aufmerksamkeit, insbesondere die Aufmerksamkeitsintensität und -selektivität sowie die Resistenz gegenüber Störreizen, kann PC-gestützt trainiert werden (Sokolov et al. 2018). In einem Cochrane Review (Rosti-Otajärvi et al. 2014) ergab sich vor allem infolge der eingeschränkten Vergleichbarkeit der publizierten Studien jedoch nur eine niedrige Evidenz. Bei 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 et al. 2014). Zum Gedächtnistraining ist die Vermittlung von Lernstrategien (Memotechniken) bei leicht betroffenen Patienten einem rein repetitiven Üben von Lernaufgaben überlegen, ansonsten sind zumeist externe Gedächtnishilfen wie Notizbücher und Erinnerungen erforderlich (Henze et al. 2018). Spezielle PC-gestützte Programme erlauben Übungen zur Wortreihe, Abbildungen und Karten/Routen, Zahlen und Geschichten (z. B. *BrainStim* (Vogt et al. 2008)). In einem Review mit 16 Studien werden vor allem die *Story memory technique* sowie die *Self-generation-Technik* zur Verbesserung der Gedächtnisleistung hervorgehoben (O'Brien et al. 2008).

In einer jüngst publizierten Studie wiesen Patienten nach Erlernen der *Self-generation-Technik* signifikant bessere Gedächtnisleistungen auf (Goverover et al. 2017). Diese Technik geht davon aus, dass Informationen dann besser erinnert werden, wenn sie nicht nur (passiv) gelesen, sondern selbst (aktiv) entwickelt werden.

## **VII. Störungen der Sexualität**

### Definition und funktionelle Bedeutung:

Störungen der Sexualität beinhalten bei Frauen vor allem eine verminderte Libido- und Orgasmusfähigkeit bei herabgesetzter Sensibilität im Genitalbereich sowie verminderte Lubrikation oder Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie). Männer leiden an einer verminderten Libido, einer erektilen Dysfunktion (ED) oder einer zu frühen oder fehlenden Ejakulation. Zudem können motorische Defizite (Spastik, Paresen), Blasenfunktionsstörungen, Fatigue und andere MS-Symptome sowie psychische Reaktionen das Sexualleben erschweren.

Sexuelle Störungen treten bei bis zu 50% aller Betroffenen auf, gelegentlich auch zu Beginn. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen (Marck et al. 2016). Sie schränken nicht nur die Betroffenen selbst ein, sondern führen oft auch zu erheblichen Konflikten in der Partnerschaft.

### Notwendige Diagnostik:

Gezielte Nachfrage nach sexuellen Störungen, neurologische Anamnese mit Sexualanamnese, Beurteilung der aktuellen Medikation hinsichtlich spezifischer Nebenwirkungen (z. B. Antidepressiva, Benzodiazepine, Neuroleptika, Antikonvulsiva, Clonidin, Betablocker) sowie von einschränkenden Begleitsymptomen (z. B. ausgeprägte Adduktoren-Spastik, Blaseninfekte, Inkontinenz). Zudem sind gynäkologische, urologische, andrologische, ggf. psychiatrische/psychologische Untersuchung indiziert, selten dagegen neurophysiologische Untersuchungen (z. B. Pudendus-SSEP, Beckenboden-EMG).

**Empfehlung D22 (starker Konsens):** Bei Störungen der Sexualität sollen Medikamente, die eine erektile Dysfunktion hervorrufen oder verstärken können, vermieden sowie eine lokale Spastik behandelt werden.

### Therapieziel:

Besserung des Sexuallebens der MS-Betroffenen und der jeweiligen Partner.

### Therapie:

Diese umfasst nicht-medikamentöse sowie medikamentöse Maßnahmen. Hilfsmittel wie Vakuumpumpen sowie operative Eingriffe (z. B. Penisprothese) spielen heute keine wesentliche Rolle mehr (Haensch et al. 2018).

### Nicht-medikamentöse Therapie:

Eine zwölfwöchige strukturierte und spezifische Beratung in Verbindung mit weiteren Krankheitsinformationen und einer Anpassung der laufenden Medikation führte in einer nicht kontrollierten Pilotstudie bei neun Ehepaaren (jeweils ein Partner mit MS) jeweils bei beiden Partnern zu einer Verbesserung der ehelichen Befriedigung und Kommunikation ( $p < 0,01$ ) (Foley et al. 2001) im Vergleich zur vorherigen Wartephase. Ein Beckenbodentraining ohne ( $n=10$ ) und in Kombination mit Elektrostimulation ( $n=10$ ) sowie die transkutane Stimulation des N. tibialis (TPTNS,  $n=10$ ) bewirkten eine Besserung des Muskeltonus und der Entspannungsfähigkeit sowie ein gesteigertes sexuelles Empfinden (Lucio et al. 2014).

**Empfehlung D23 (Konsens):** Partnerschaftskonflikte sollten mittels Beratung und ggf. Gesprächstherapie behandelt werden.

### Medikamentöse Therapie:

Bei der erektilen Dysfunktion (ED) werden insbesondere die Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Inhibitoren Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil eingesetzt (siehe DGN-Leitlinie „erektiler Dysfunktion“) (Haensch et al. 2018; Landt-blom et al. 2006). Mit Sildenafil konnte in einer randomisierten, kontrollierten und doppelblinden Studie mit 25 bis 100 mg ein signifikant positiver Effekt auf die ED bei Männern mit MS bestätigt werden (Fowler et al. 2005); in einer weiteren Studie mit 50 bis 100 mg war der Effekt deutlich geringer (Safarinejad et al. 2009). Für Tadalafil liegen positive Befunde aus einer einfach verblindeten Studie (Francomano et al. 2017) sowie einer nicht kontrollierten offenen Studie (Lombardi et al. 2010) vor. Bei unzureichendem Effekt von PDE-5-Inhibitoren steht entsprechend der DGN-Leitlinie die Behandlung mit Alprostadil als Schwellkörper-Autoinjektionstherapie (SKAT) oder transurethrale Anwendung (MUSE) zur Verfügung (Haensch et al. 2018).

**Empfehlung D24 (Konsens):** Eine ED soll mit einem Phosphodiesterase-5 (PDE-5)-Inhibitor entsprechend der DGN-Leitlinie „erektiler Dysfunktion“ behandelt werden<sup>11</sup>.

<sup>11</sup> Nicht zu Lasten der GKV verordnungsfähig nach Anlage II der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL).

In einem Review zur Wirkung des synthetischen Steroids Tibolon wurde dessen positiver Effekt auf eine zuvor verringerte Lubrikation und eine daraus resultierende Dyspareunie bestätigt (Davis et al. 2002). Bei MS-bedingter sexueller Dysfunktion war in einer kleineren RCT bei MS-Patientinnen bis auf eine verstärkte Lubrikation kein positiver Effekt von Sildenafil nachweisbar (DasGupta 2004). Mittels Injektionen von Onabotulinumtoxin A in den Blasendetrusor (100 U) konnte in einer nicht kontrollierten Pilotstudie mit 31 MS-Patientinnen und sexueller Dysfunktion, insbesondere solchen mit gleichzeitiger Harnkontinenz, eine signifikante Verbesserung von Libido, Lubrikation und Orgasmus erreicht werden (Giannantoni 2015).

**Empfehlung D25 (starker Konsens):** Bei verminderter Libido oder Dyspareunie kann die Applikation eines Hormonpräparates, z. B. Tibolon, erwogen werden<sup>12</sup>.

## VIII. Neurogene Blasenfunktionsstörungen

### Definition und funktionelle Bedeutung:

Blasenfunktionsstörungen sind sehr häufige Symptome der MS, werden aber aus Scham oft verdrängt bzw. nicht berichtet und gehen mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einher.

Es werden unterschieden:

- die Detrusor-Hyperreflexie (spastische Blase, *overactive bladder*) mit eingeschränkter Speicherfunktion, imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und Inkontinenz
- die Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie (DSD) mit vermehrtem Harndrang, verzögerter Blasenentleerung, Harnretention und Inkontinenz sowie
- die Blasen-Hyporeflexie (schlafte Blase) mit unvollständiger Blasenentleerung und erhöhtem Restharn

Die Detrusor-Hyperreflexie und die DSD sind mit > 80% zusammen die häufigsten dieser Funktionsstörungen, während die schlaffe Blase bei zehn bis 15% der Patienten vorliegt (Feneberg et al. 2000).

Blasenfunktionsstörungen können zu rezidivierenden Harnwegsinfekten, zu Schlafstörungen durch Nykturie (dadurch Verstärkung einer Fatigue) sowie zu Blasen- und Unterbauchschmerzen, dann oft mit Zunahme einer assoziierten Spastik, führen. Auch morphologische Veränderungen des Harntrakts, Nierenschädigungen und Blasenkarzinome können – deutlich seltener - auftreten. Die psychosozialen Krankheitsfolgen sind ebenfalls schwerwiegend: Scham, sozialer Rückzug, eingeschränktes Sexualleben, erhebliche Einschränkung der Lebensqualität.

### Notwendige Diagnostik:

Gezielte Fragen nach Miktionsproblemen und sofern diese vorhanden sind: Ausschluss eines Harnwegsinfekts, Miktionstagebuch, Labor (Retentionsparameter, Harnstatus, ggf. Mikrobiologie/Antibiogramm) sowie weitere Diagnostik durch einen Urologen: wiederholte Restharn-(RH)-Sonographien, Uroflowmetrie, Urodynamik.

**Empfehlung D26 (Konsens):** Bei allen MS-Patienten soll aktiv nach Blasenfunktionsstörungen gefragt, bei Bejahung ein Miktionstagebuch geführt und eine urologische Diagnostik veranlasst werden.

<sup>12</sup> u.U. off-label use.

### Therapieziele:

Verbesserung der Speicherfunktion der Blase (druckarme Speicherphase, möglichst vollständige Entleerung), Normalisierung der Miktionsfrequenz, Wiederherstellung der Kontinenz, Vermeidung von Komplikationen (rezidivierende Harnwegsinfekte, Urosepsis, Schädigung der oberen Harnwege, Nierensteinbildung, eingeschränkte Nierenfunktion) sowie die Verbesserung der Lebensqualität.

### Therapie:

Die Behandlung neurogener Blasenfunktionsstörungen bei MS erfolgt durch einen in der Inkontinenztherapie ausgewiesenen Urologen, aber in enger Kooperation mit dem behandelnden Neurologen (insbesondere Abstimmung der Medikation). Dieser sollte auch über gängige Behandlungsmöglichkeiten informiert sein.

Basismaßnahmen sind

- die Aufklärung des Patienten über die Symptome der Blasenfunktionsstörungen sowie Komplikationsmöglichkeiten; ausreichende und gleichmäßig verteilte Trinkmengen, individuell geplante Miktionsintervalle, keine Verzögerung der Miktion (Jost et al. 2018)
- Miktionskalender und Blasen- bzw. Toilettentraining (Wallace et al. 2004)
- Beratung über evtl. notwendige Hilfsmittel: Einlagen, Tropfenfänger, Windeln sowie externe urinableitende Hilfsmittel wie Kondomurinale, Klebesysteme (derzeit vorwiegend für Männer)

Darüber hinaus stehen nicht-medikamentöse, medikamentöse sowie invasive bzw. operative Therapien zur Verfügung (Henze et al. 2018).

Zu den nicht-medikamentösen Therapien gehören das Beckenbodentraining ohne oder mit Elektrostimulation (Lucio et al. 2010 und 2016; Ferreira et al. 2016), die alleinige Elektrostimulation (intra-anal, vaginal), das EMG-Biofeedback (TENS-Geräte) sowie die transkutane elektrische Stimulation des N. tibialis am Fußinnenknöchel (TPTNS) (Lucio et al. 2016; Zecca et al. 2016). Auch eine strukturierte urologische Rehabilitation mit ausführlicher urologischer Diagnostik (Typ der Blasenfunktionsstörung, Restharmessung, Urosonographie und Urodynamik), Miktionstagebuch, Flüssigkeitsbilanzierung, Laboruntersuchungen, Blasentraining, Beckenbodentraining, Training der Blasenentleerung, ggf. Training des intermittierenden Selbstkatheterismus (ISK) sowie der Möglichkeiten der Infektionsprophylaxe führen zu einer deutlichen Besserung der Blasenfunktion und der Lebensqualität (Khan et al. 2010).

Nur einige der folgenden Medikamente wurden hinsichtlich ihrer Wirkung auf die spastische Blase oder DSD bei MS-Patienten untersucht, sie werden jedoch für diese Indikationen seit langem auch bei MS-Patienten eingesetzt (Henze et al. 2018):

- Anticholinergika (u. a. Trospiumchlorid, Tolterodin, Oxybutynin, Darifenacin; *cave*: Verschlechterung kognitiver Funktionen (Morrow 2018), Obstipation), ggf. selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer bei Belastungsinkontinenz und überaktiver Blase (z. B. Duloxetine, insbesondere bei gleichzeitiger Depression), Cannabinoide bei Dranginkontinenz<sup>13</sup> (weniger Inkontinenzepisoden) (Youssef et al. 2017) oder der selektive  $\beta$ -3-Adrenozeptor-Agonist Mirabegron<sup>14</sup> (derzeit in Deutschland nicht erstattungsfähig) zur Behandlung der überaktiven Blase. Diese Therapien machen regelmäßige Kontrollen des Restharns unerlässlich.
- Alpha-Blocker und Antispastika (Baclofen) zur Hemmung des Blasensphinkters bei Entleerungsstörungen.
- Desmopressin zur Verringerung der Nykturie/Pollakisurie (intermittierende Therapie); hierzu liegt ein Review mehrerer positiver kontrollierter Studien an MS-Patienten vor (Bosma et al. 2005).

---

<sup>13</sup> off-label use.

<sup>14</sup> GKV: Festpreisdifferenz zu Lasten des Patienten.

- Das Medikament ist – als jeweils einmalige Anwendung - hilfreich bei Aktivitäten außer Haus (Einkauf, Besuch von Kino, Theater, längere Reisedrecken etc.), jedoch nicht als Dauertherapie geeignet. Wichtig ist die strikte Beachtung der Kontraindikationen, insbesondere Herz- und Niereninsuffizienz. Eine Dosis von 20 µg intranasal sollte nicht überschritten werden. Für eine kontinuierliche Therapie der Nykturie ist die Evidenz derzeit nicht ausreichend (Phe et al. 2019).
- Antibiotika zur Therapie akuter Harnwegsinfekte. Da häufig komplizierte Harnwegsinfekte vorliegen (rezidivierende Infekte, mehrere Erreger, begleitende Immuntherapie), wird eine Erregertestung und eine ausreichend lange Therapie empfohlen (Henze et al. 2018).
- Methionin zur Prophylaxe rezidivierender Harnwegsinfekte – neben gleichzeitiger Vermeidung von Restharn und Dauerharnableitungen. Cranberry-Präparate sind wahrscheinlich nicht ausreichend wirksam (Gallien et al. 2014). Der Wert einer antibiotischen Langzeittherapie ist umstritten. Leider treten selbst nach testgerechter Antibiose häufig Rekolonisierungen, vor allem durch körpereigene Keime (insbesondere E. coli) auf (Wade et al. 2019).

**Empfehlung D27 (Konsens):** Bei Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie soll diese – insbesondere bei bestehender Begleitmedikation und/oder weiteren MS-Symptomen – mit dem behandelnden Urologen abgestimmt werden, insbesondere anticholinerge und antispastische Medikation, Behandlung von Harnwegsinfekten.

**Empfehlung D28 (Konsens):** Bei fortbestehender Pollakisurie und Urge-Inkontinenz soll das weitere Procedere mit dem behandelnden Urologen abgesprochen werden oder eine Vorstellung in einer neuro-urologischen Abteilung erfolgen (intravesikale Therapien, sakrale Neuromodulation).

**Empfehlung D29 (Konsens):** Bei therapieresistenter Drangsymptomatik kann eine intermittierende Therapie mit Desmopressin nasal unter strikter Beachtung der Kontraindikationen (Herz- und/oder Niereninsuffizienz) erfolgen.

Die Wirkung der folgenden invasiven und operativen Maßnahmen wurde ganz überwiegend auch bei MS-Patienten untersucht:

- Der Wert des intermittierenden Selbstkatheterismus (ISK) bei persistierend erhöhtem Restharn (> 100 ml) (Fowler et al. 2009) nach ausführlicher Schulung wurde mehrfach bestätigt (AWMF; Arbeitskreis DMGP 2014). Voraussetzung ist das Fehlen relevanter Visusstörungen, eingeschränkter Feinmotorik der Arme und Hände und/oder kognitiver Störungen.
- Bei Detrusor-Hyperreflexie und Unverträglichkeit oraler Anticholinergika sind intravesikale Therapien mit Oxybutynin oder Vanilloiden (Phé et al. 2018) bzw. die Injektion von Botulinumtoxin A in den Blasendetrusor (Schurch et al. 2014) wirksam.
- Die Wirksamkeit der sakralen Neuromodulation bei therapieresistenter hyperreflexiver Blase wurde in mehreren Studien bestätigt (Puccini et al. 2016).
- Die Anlage einer transurethralen oder einer suprapubischen Dauerharnableitung kann zu erheblichen Komplikationen (Infektionen bis hin zur Urosepsis, Harnröhrenstrikturen etc.) führen. Ist eine Dauerableitung unvermeidbar, wird die suprapubische Blasenfistel bevorzugt.
- Der Wert weiterer operativer Verfahren (Sphinkterotomien, Stent-Implantation bei Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie, Autoaugmentation der Blase) kann auf Grund unzureichender Evidenz nicht beurteilt werden (Utomo et al. 2014).

**Empfehlung D30 (starker Konsens):** Die Indikation zur Harndauerableitung sollte aufgrund potentieller Komplikationen streng und immer in interdisziplinärer Absprache gestellt werden. Eine suprapubische Ableitung ist einer transurethralen vorzuziehen.

Eine aktuelle und detaillierte Darstellung mit Angabe von Evidenzgraden der vorstehenden Therapien wurde jüngst publiziert (Henze et al. 2018). Es liegen außerdem mehrere umfangreiche Konsensus-Leitlinien bzw. umfangreiche Reviews zu allen Aspekten der Diagnostik und Therapie MS-bedingter Blasenfunktionsstörungen vor (de Ridder 2013; de Séze et al. 2007; Fowler 2009).

## **IX. Neurogene Darmfunktionsstörungen**

### Definition und funktionelle Bedeutung:

Neurogene Darmfunktionsstörungen äußern sich als chronische Obstipation oder Darminkontinenz (50% versus 25%) (Preziosi et al. 2018). Nicht selten treten beide Symptome gemeinsam auf, und sie sind fast immer mit Blasenfunktionsstörungen assoziiert (Preziosi et al. 2009). Die chronische Obstipation ist durch erschwerte Stuhlentleerungen über mindestens drei Monate plus zwei der folgenden Symptome gekennzeichnet: weniger als drei Stuhlentleerungen/Woche; zumeist harter Stuhl, notwendiges Pressen zur Stuhlentleerung, Gefühl unvollständiger Darmentleerung, Notwendigkeit manueller Unterstützung. Ursächlich oder symptomverstärkend sind neben Funktionsstörungen des vegetativen Nervensystems eine Exsikkose, Bewegungsmangel sowie einige Medikamente (u. a. Anticholinergika, Opiode).

Die Darminkontinenz ist durch wiederholten unkontrollierten Stuhlabgang definiert (AWMF 2012). Bei ausgeprägter Obstipation mit großen Stuhlmengen im distalen Kolon und Rektum ist eine reflektorische Dauerrelaxation des inneren Rectumsphinkters mit Überlaufinkontinenz möglich.

Bei chronischer Obstipation besteht die Gefahr sekundärer Schäden (Hämorrhoidenblutung, Divertikulitis, Rektozele). Häufig sind Schmerzen, Scham und Frustration, Depression und sozialer Rückzug, eingeschränkte Lebensqualität, Störungen des Sexuallebens sowie bei Inkontinenz erhöhter Pflegeaufwand und deutlich erhöhte Gefahr von Dekubitalulzera (Feneberg et al. 2005; Dibley et al. 2017) mögliche Folgen.

### Notwendige Diagnostik:

Nach Darmfunktionsstörungen muss aktiv gefragt werden, da sie zu den am häufigsten verschwiegenen Symptomen gehören: Häufigkeit, Beschaffenheit oder Auslöser des Stuhlgangs, weitere Darmerkrankungen (z. B. M. Crohn, Colitis ulcerosa), frühere Therapien/Operationen, Schmerzen, Blähungen etc. Klinisch sind insbesondere der Sphinktertonus, der Analreflex sowie der Hustenreflex bedeutsam. Neurophysiologische Untersuchungen (Sphinkter-EMG, Bulbokavernosus-Reflex, Pudendus-SSEP und Pudendus-NLG) sowie weitere fachärztliche Untersuchungen können im Einzelfall erforderlich sein (Gastroenterologie, Proktologie).

### Therapieziele:

Normalisierung der Stuhlgangsfrequenz, Erreichen der Kontinenz; Vermeidung von Komplikationen: (Sub-)Ileus, Dekubitus; Steigerung der Lebensqualität.

### Therapie:

Zur Behandlung MS-bedingter Darmfunktionsstörungen liegt nur sehr geringe Evidenz durch Studien vor (AWMF; Coggrave et al. 2014). So wurde bei MS-Patienten mit Obstipation, Darminkontinenz oder beiden Symptomen die Anwendung von Darmspülungssystemen (transanale Irrigation) untersucht. In einer nicht kontrollierten Studie mit 30 Patienten fanden sich nach sechs Wochen signifikant verbesserte Werte gebräuchlicher Obstipations- und Darminkontinenz-Scores (Preziosi et al. 2012). Dieser Effekt hielt in einer weiteren, ebenfalls nicht kontrollierten Studie über einen Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 40 Monaten an, in dieser Zeit hatten 55% der Patienten die Therapie fortgeführt (Passananti et al. 2016).

Kürzlich wurde eine kontrollierte Studie zur Wirkung von Colonmassagen bei MS-bedingter Darminkontinenz publiziert, die einen geringen, nicht signifikanten Vorteil der Verumgruppe (Colonmassage plus Beratung) gegenüber Placebo (nur Beratung) zeigte (McClurg et al. 2018). Mittels perkutaner Stimulation des N. tibialis post. (PPTNS) wurde jüngst in einer kleinen, nicht kontrollierten Studie bei 79% der Patienten ein deutlich positiver Effekt auf die Ausprägung der Inkontinenz nachgewiesen (Sanagapalli et al. 2018). Neben diesen Techniken kommen zahlreiche weitere, nicht-medikamentöse Maßnahmen (z. B. Umstellung der Ernährung, Physiotherapie einschl. Beckenbodentraining, Elektrostimulation, Hilfsmittel) sowie Medikamente (zumeist off-label) zum Einsatz, für die allerdings kaum Evidenz aus Studien vorliegt.

Bei medikamentöser Therapie besteht die Gefahr, dass sie – z. B. bei zu hoher Dosierung während der Behandlung einer Obstipation – eine gleichzeitige Inkontinenz verschlechtern. Die genannten Behandlungsmöglichkeiten beruhen auf langjähriger praktischer Erfahrung im Umgang mit neurogenen Darmfunktionsstörungen im Sinne einer Expertenmeinung (Feneberg) und sind – zusammen mit den Resultaten der o.g. Studien – nachfolgend zusammengefasst.

**Empfehlung D31 (Konsens):** Bei neurogenen Darmfunktionsstörungen sind die folgenden Maßnahmen zu erwägen (Empfehlungsstärken in der Tabelle: A = soll; B = sollte; 0 = kann).

|                        | <b>Nicht-medikamentöse Therapien</b>   | <b>Medikamentöse Therapien</b>  |
|------------------------|--|---|
| <b>bei Obstipation</b> | <p>Ausreichende Flüssigkeit (1,5 – 2 l täglich) (A), ggf. zusätzlich Fruchtsaft (B).<br/>Ballaststoffreiche Mischkost (B).<br/>Bewegung, Physiotherapie, Stehständer, fremdkraftbetriebene Beintrainer (A).<br/>Beckenbodentraining, Kolonmassage (McClurg 2018) (B), Biofeedback (0).<br/>Bei fehlendem Effekt transanale Irrigation (B); manuelle Ausräumung (B), Hebe-/Senkeinläufe (0).</p>  | <p>Bei hartem Stuhl: Lactulose oder Macrogol (cave: zu weicher Stuhl) (A). Zur Rektumentleerung Glycerinzäpfchen, ggf. Klistiere (B), ggf. stimulierende Laxantien alle 3-4 T (0).<br/>Bei schmerzhafter Sphinkterspastik Botulinumtoxin (B). Keine Antispastika (B).<br/>Bei starkem Meteorismus: Dimeticon (B).</p> |
| <b>bei Inkontinenz</b> | <p>Individuelle Ernährungsumstellung, keine Reizstoffe wie Kaffee, Alkohol und Kohlensäure, blähende oder darmanregende Nahrungsmittel (B).<br/>Vermeidung zu weichen Stuhls (cave: Laxantien bei gleichzeitiger Obstipation) (A).<br/>gezieltes regelmäßiges Abführen, z. B. transanale Irrigation (B).<br/>Ggf. Beckenbodentraining und/oder Elektrostimulation (PPTNS) (B).<br/>Ggf. adäquate Versorgung mit Hilfsmitteln: bei gehfähigen Patienten z. B. intraanale Tampons (A).</p> | <p>Ggf. Loperamid nach jeder DiARhoe (cave: spätere Obstipation) oder Anticholinergika (z. B. Butylscopolamin, Amitriptylin) (0).</p>   |

## X. Augenbewegungsstörungen

### Definition und funktionelle Bedeutung:

Dieser Abschnitt bezieht sich auf Störungen der Okulomotorik durch Augenmuskelparesen (vor allem Abducens-, Okulomotoriusparesen), die internukleäre Ophthalmoplegie (INO) sowie durch verschiedene Formen des Nystagmus, insbesondere Upbeat-/Downbeat-Nystagmus und Fixationspendelnystagmus (FPN). Diese Symptome führen zu Verschwommensehen, Doppelbildern oder Oszilopsien. 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 Schub-Behandlung: siehe oben), entwickeln sich aber häufiger erst im Krankheitsverlauf (Henze et al. 2018).

#### Notwendige Diagnostik:

Klinische Untersuchung/Frenzelbrille, ggf. Elektronystagmographie.

#### Therapieziele:

Reduktion des Verschwommensehens, der Doppelbilder und Oszillopsien.

#### Therapie:

Diese besteht ganz überwiegend aus der medikamentösen Behandlung, für die jedoch keine starke Evidenz besteht (Henze et al. 2018). Beim Fixationspendelnystagmus wurden Memantin, Gabapentin sowie Baclofen untersucht (Averbuch-Heller et al. 1997; Bandini et al. 2010; Starck et al. 1997 und 2010; Thurtell 2010). Baclofen ist oft auch beim Upbeat-/Downbeat-Nystagmus hilfreich (3x 5 mg/Tag) (Dieterich et al. 1991). Verschiedentlich wurde auch Botulinumtoxin A in die Augenmuskeln injiziert. Relevante Nebenwirkungen wurden diesbezüglich nicht berichtet (Helveston et al. 1988; Leigh et al. 1992; Menon et al. 2002). Der Einsatz von Aminopyridinen beim Downbeat- und Upbeat-Nystagmus wurde an MS-Patienten bislang nicht systematisch untersucht. Ein Behandlungsversuch bei diesen Nystagmusformen erscheint jedoch - unabhängig von der Ätiologie - sinnvoll (Kalla et al. 2011; Strupp et al. 2017). Die Wirksamkeit der hier genannten medikamentösen Behandlungen ist allerdings oft begrenzt, sodass sie – insbesondere bei stark beeinträchtigenden Symptomen – zunächst jeweils nur über begrenzte Zeit (z. B. sechs bis acht Wochen) eingesetzt werden sollten.

**Empfehlung D32 (starker Konsens):** Bei erworbenem Nystagmus können Gabapentin (900-1.200 mg/Tag) und Memantin (40-60 mg/Tag) probatorisch eingesetzt werden, beim Upbeat-/Downbeat-Nystagmus vorzugsweise Baclofen (3x5 mg/Tag), ggf. auch 4-Aminopyridin (2x 10 mg)<sup>15</sup>. Die jeweilige Therapie sollte nach sechs bis acht Wochen überprüft und bei fehlender Wirkung abgesetzt werden. Bei fehlender Wirkung kann auch eine Prismen-Versorgung erwogen werden.

Auch die Versorgung mit Prismen wurde bei beeinträchtigendem Nystagmus – unabhängig von dessen Ätiologie – vorgeschlagen (Thurtell et al. 2010). Patienten mit einer internukleären Ophthalmoplegie und oft ausgeprägten Fehlstellungen ihrer Augen berichten nur selten über Doppelbilder. Eine Therapie ist dann nicht erforderlich. Bei Doppelbildern kann passager das täglich wechselnde Abdecken eines Auges oder eine Prismenversorgung hilfreich sein. Nur bei fixierten Fehlstellungen sind ggf. Korrekturoperationen sinnvoll.

**Empfehlung D33 (Konsens):** Bei störenden Doppelbildern soll ein Therapieversuch durch Abdecken eines Auges in täglichem Seitenwechsel oder eine Prismenversorgung erfolgen.

## **XI. Schmerzen**

#### Definition des Symptoms und funktionelle Bedeutung:

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

---

<sup>15</sup> Alle off-label.

*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 et al. 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.
- Muskuloskeletale Schmerzen, bei denen entweder eine primäre (z. B. Spastik, schmerzhafte tonische Spasmen) oder überwiegend sekundäre oder reaktive Genese (z. B. Rückenschmerzen) anzunehmen ist.
- Schmerzen mit ätiologisch unklarem Zusammenhang (z. B. Kopfschmerzerkrankungen)
- Schmerzen als Nebenwirkung der immunmodulatorischen Therapien der MS

Im Vergleich zur nicht an einer MS erkrankten Bevölkerung sind Schmerzen bei MS-Erkrankten häufiger (Jones et al. 2008) und stärker (Svendsen et al. 2003). Zum Zeitpunkt, an dem die Diagnose einer MS erstmals gestellt wird, beträgt die Punktprävalenz von Schmerzen (jeglicher Art) bereits ca. 20% (O'Connor et al. 2008). Dauer, Schwere und Verlauf der MS (höherer EDSS und chronisch progrediente Formen) sind wahrscheinliche Risikofaktoren für das Auftreten von Schmerzen (Solaro et al. 2004). Die Prävalenz von neuropathischen Schmerzen ist dabei zu Krankheitsbeginn eher niedrig und nicht nur mit dem EDSS, sondern auch mit der Ausprägung von Fatigue und depressiven Symptomen assoziiert (Heitmann et al. 2016, Heitmann et al. 2020). Schmerzen bei MS haben einen erheblichen negativen Einfluss auf die Lebensqualität (Svendsen et al. 2005). Zudem besteht therapeutischer Nachholbedarf - Schmerzen oder sensible Missempfindungen bei MS werden von ärztlicher Seite häufig nicht beachtet bzw. nicht ausreichend therapiert (Flachenecker et al. 2008; Svendsen et al. 2005).

#### Notwendige Diagnostik

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

#### Therapieziele:

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

#### Therapie:

Studien, die explizit die Behandlung von Schmerzen bei der MS untersuchen und dabei den heutigen Anforderungen an kontrollierte randomisierte Studien genügen, liegen nicht vor. Kleine ältere Studien lassen jedoch den Schluss zu, dass sich die Therapie von Schmerzen bei der MS an den Empfehlungen zur Therapie von Schmerzen im Allgemeinen orientieren kann (Solaro et al. 2010).

**Empfehlung D34 (starker Konsens):** Die Therapie von Schmerzen bei der MS soll sich daher am WHO-Stufenschema der Schmerztherapie, der Nationalen Versorgungsleitlinie „Nicht-spezifischer Kreuzschmerz“ und an der Leitlinie „Pharmakologische nicht interventionelle Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen“ der DGN orientieren.

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

Die Trigeminusneuralgie bei MS wird nach der aktuellen IHS-Klassifikation als sekundäre Trigeminusneuralgie von der klassischen Trigeminusneuralgie unterschieden; die therapeutischen Optionen sind jedoch die gleichen (s.a. Kapitel D XV „Paroxysmale Symptome“ dieser LL).

Einen Sonderfall stellt die Therapie von spastikbedingten Schmerzen dar, da in großen und methodisch hochwertigen Studien zur Therapie der Spastik auch der Schmerz häufig als sekundärer Endpunkt betrachtet wurde und eine Wirksamkeit gezeigt werden konnte.

**Empfehlung D35 (starker Konsens):** Die Therapie spastikbedingter Schmerzen bei der MS soll sich daher an den Leitlinienempfehlungen zur Therapie der Spastik (diese LL) orientieren.

Kopfschmerzerkrankungen, insbesondere die Migräne, treten bei der MS gehäuft auf. Die Therapie der Kopfschmerzen bei MS-Patienten unterscheidet sich jedoch nicht von der allgemeinen Kopfschmerztherapie (AWMF 2018).

**Empfehlung D36 (starker Konsens):** Die Therapie von Kopfschmerzen bei der MS (Akuttherapie und Prophylaxe) soll sich an den Leitlinien „Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne“ und „Therapie des episodischen und chronischen Kopfschmerzes vom Spannungstyp und anderer chronischer täglicher Kopfschmerzen“ der DGN orientieren.

## XII. Dysarthrie/Dysarthrophonie

### Definition und funktionelle Bedeutung:

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

### Notwendige Diagnostik:

Diese erfolgt logopädisch entsprechend der Leitlinie „Neurogene Sprechstörungen (Dysarthrien)“ der DGN.

### Therapieziele

Bessere Verständlichkeit und Kommunikationsfähigkeit, Vermeidung sozialer Isolation.

### Therapie

Es kommen insbesondere

- Übungsbehandlungen
- die Versorgung mit Kommunikationsmitteln (bis hin zu elektronischen Kommunikationshilfen - bei entsprechenden kognitiven Fähigkeiten) sowie
  - - seltener - medikamentöse und chirurgische Maßnahmen in Betracht,

s. hierzu S1-Leitlinie „Neurogene Sprechstörungen (Dysarthrien)“ der DGN.

**Empfehlung D37 (starker Konsens):** Logopädische Diagnostik und individuelle Therapie soll entsprechend der S1-Leitlinie *Neurogene Sprechstörungen (Dysarthrien)* der DGN erfolgen.

Evidenzbasierte Empfehlungen zu einzelnen Therapien sind derzeit auf Grund fehlender Studien nicht möglich. Trotz dieser Evidenzlage ist aber aufgrund der großen Bedeutung einer Dysarthrie für die Lebensqualität der Patienten auf jeden Fall eine individuelle Therapie erforderlich.

Ergänzt sei, dass mittels Fampridin (2x 10mg) in einer nicht plazebokontrollierten offenen Studie (n=50) (Magnin 2015) die Wortflüssigkeit bei 40% der behandelten Patienten (auch bei solchen ohne Besserung der Gangparameter) sowie bei drei Patienten mit einer schweren MS-bedingten Dysarthrie die Kommunikationsfähigkeit verbessert werden konnten (Schmidt et al. 2013).

**Empfehlung D38 (starker Konsens):** Bei ausgeprägter Dysarthrie und unzureichender Besserung durch Logopädie kann ein Behandlungsversuch mit Fampridin<sup>16</sup> erwogen werden.

**Empfehlung D39 (Konsens):** Falls auch so keine ausreichende Kommunikation zu erzielen ist, soll eine Versorgung mit Kommunikationsmitteln einschließlich elektronischer Hilfen (mit intensiver Unterweisung in deren Gebrauch) erfolgen.

### XIII. Dysphagie

#### Definition und funktionelle Bedeutung:

Die neurogene Dysphagie betrifft ganz überwiegend die orale und/oder pharyngeale Phase des Schluckakts. Schwerwiegende Komplikationen sind Dehydratation, Malnutrition, Aspiration mit ggf. vital bedrohlicher Aspirationspneumonie, gelegentlich auch nach einer „stillen“ Aspiration durch reduzierte pharyngeale Sensibilität (reflektorisches Abhusten fehlt), außerdem Verlust des Ess- und Trinkgenusses, soziale Isolation, Beeinträchtigung der Selbstversorgung und der Lebensqualität. Ihre Häufigkeit nimmt mit steigendem EDSS sowie zunehmender Krankheitsdauer zu und ist insbesondere bei Hirnstamläsionen hoch (Alali et al. 2016 und 2018; Solaro et al. 2013).

#### Notwendige Diagnostik:

Da (leichtere) Schluckstörungen oft nicht wahrgenommen werden, geben die Patienten deren Symptome in aller Regel nicht an: Verschlucken, Hypersalivation, nasale Regurgitation, „feuchte“ Stimme nach dem Schlucken, wiederholte Notwendigkeit zum Schlucken zur Entleerung des Pharynx, Veränderung der Kopfhaltung beim Schlucken, Steckenbleiben von Nahrung in Hals und Rachen, Husten und Erstickungsanfälle bei der Nahrungsaufnahme, verminderte Nahrungs- oder Trinkmengen, vormalige Fieberschübe oder Pneumonien. Bei Bejahung wird entsprechende logopädische Diagnostik eingeleitet.

**Empfehlung D40 (starker Konsens):** Insbesondere bei zunehmendem EDSS sollen Dysphagie-Symptome *aktiv* abgefragt werden. Bei Bejahung soll eine Dysphagie-Diagnostik (Logopädie; FEES) gemäß der Leitlinie *Neurogene Dysphagie* der DGN erfolgen.

#### Therapieziele:

Verbesserung der Schluckfunktion, ausreichende Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr, Vermeidung von Aspiration und Aspirationspneumonie, Sicherung der Atemwege. Zudem Verbesserung der sozialen Integration sowie der Lebensqualität durch Wiedererlangen des Ess- und Trinkgenusses.

#### Therapie:

Trotz fehlender MS-spezifischer Evidenz sind funktionelle Übungsbehandlungen ebenso wie die Versorgung mit Hilfsmitteln (z. B. geeignetes Besteck und Trinkgefäße) und der Einsatz geeigneter Kostformen, vor allem die Konsistenz von Speisen und Flüssigkeiten betreffend, wesentlicher Teil der Schlucktherapie.

---

<sup>16</sup> off-label use

In therapieresistenten Fällen werden außerdem nasoenterale und perkutane gastrale/jejunale Ernährungs sonden sowie – als ultima ratio – die Tracheotomie mit geblockter Trachealkanüle) eingesetzt.

**Empfehlung D41 (Konsens):** Bei Bestätigung der Dysphagie soll eine Schlucktherapie gemäß der Leitlinie *Neurogene Dysphagie* der DGN erfolgen.

Auch medikamentöse Maßnahmen sowie Elektrostimulationstechniken wurden jüngst untersucht. So konnte in einer offenen, nicht kontrollierten Studie bei 14 MS-Patienten mit schwerer Dysphagie für flüssige und feste Speisen mittels Botulinumtoxin A in den M. cricopharyngeus bds. - nach erfolgloser funktioneller Schlucktherapie - bei 10 Patienten die Dysphagie vollständig beseitigt, bei den restlichen verbessert werden. Alle Patienten konnten nach dieser Therapie wieder selbständig schlucken - im Durchschnitt über 18 Wochen (Restivo et al. 2011). Auch konnte in einer kontrollierten Pilotstudie (n=14) bei allen MS-Patienten mit einer schweren Dysphagie für flüssige und feste Konsistenzen durch eine pharyngeale Elektrostimulation eine Verbesserung der Dysphagie über ca. vier Wochen sowie erneut nach Wiederholung der Therapie erreicht werden (Restivo et al. 2013). In einer nicht kontrollierten Studie mit 25 MS-Patienten wurde die Dysphagie bei 15 Patienten nach Elektrostimulation ebenfalls deutlich gebessert (Bogaardt et al. 2009).

**Empfehlung D42 (Konsens):** Bei nicht ausreichender Wirkung kann eine Elektrostimulation der pharyngealen Muskeln, in schweren Fällen auch ein Therapieversuch mit Botulinumtoxin A<sup>17</sup> in den M. cricopharyngeus bds. erwogen werden

#### **XIV. Depression**

##### Definition und funktionelle Bedeutung:

Die Definition depressiver Störungen bei MS entspricht derjenigen der S3-Leitlinie / Nationale Versorgungsleitlinie *Unipolare Depression* (DGPPN 2015). Besondere Aufmerksamkeit ist zu Beginn der Erkrankung (Diagnosestellung), bei zunehmender Einschränkung der Mobilität sowie unzureichender Krankheitsbewältigung und ausgeprägter Krankheitsverleugnung auf Grund eines erhöhten Suizidrisikos geboten. Depressive Störungen beeinträchtigen die Lebensqualität zumeist erheblich. Die Wahrscheinlichkeit einer schweren Depression im Krankheitsverlauf liegt bei bis zu 60% (Soloro et al. 2018), deutlich seltener sind bipolare Störungen (Murphy et al. 2017). Depressive Erkrankungen haben außerdem Einfluss auf die Überlebenschancen auf Grund von Suiziden (Marie et al. 2018). Deren Zahl liegt mit 3% aller MS-bedingten Todesfälle allerdings niedriger als zuvor vermutet (Kalson-Ray et al. 2017).

##### Notwendige Diagnostik:

Eine Depression wird nach DSM-IV und ICD-10 diagnostiziert (DGPPN 2015). Ihr Schweregrad kann mittels ICD-10 sowie verschiedener Skalen beurteilt werden, z. B. der *Hamilton-Depressionsskala* (Hamilton et al. 1960).

**Empfehlung D43 (starker Konsens):** Differentialdiagnostisch sollen Anpassungsstörungen sowie eine MS-bedingte Fatigue abgegrenzt werden.

---

<sup>17</sup> off-label use

**Empfehlung D44 (Konsens):** Bei depressiven Störungen soll die Behandlung entsprechend den Empfehlungen der S3-Leitlinie/Nationalen Versorgungsleitlinie *Unipolare Depression* erfolgen.

Therapieziele:

Verminderung des Leidensdrucks und Wiederherstellung der Lebensqualität. Vermeidung sozialen Rückzugs, Verringerung des Suizidrisikos.

Therapie:

Die Therapie einer Depression bei MS unterscheidet sich nicht von der Therapie dieser Erkrankung als Primärdiagnose. Die Behandlung beinhaltet

- Beratungen und stützende Gespräche
- medikamentöse Therapien sowie
- verhaltens- und psychotherapeutische Ansätze (DGPPN 2015).

Diese Empfehlungen werden durch ein aktuelles Review zur Wirksamkeit therapeutischer Interventionen bei MS-Patienten mit Depression gestützt (Fiest et al. 2016), während in einem älteren Cochrane Review noch keine ausreichende Evidenz für Pharmakotherapien festgestellt wurde (Koch et al. 2011). Wahrscheinlich kann auch regelmäßige Bewegungstherapie zur Besserung einer Depression beitragen (Dalgas et al. 2015).

**Empfehlung D45 (Konsens):** Zusätzlich kann regelmäßige Bewegungstherapie erfolgen empfohlen werden.

Auch wenn zwischen der Therapie mit Beta-Interferonen und der Entwicklung einer Depression eine Kausalität fraglich ist (Alba Palè 2017; Solaro et al. 2018), deuten einige Daten von Patienten mit einer anamnestischen Depression auf ein erhöhtes Risiko von Depressionen innerhalb der ersten sechs Monate der Beta-Interferon-Therapie hin (Alba Palè et al. 2017). Diesbezüglich wird auch auf das entsprechende Kapitel zur Therapie mit Beta-Interferonen in dieser Leitlinie verwiesen.

## **XV. Paroxysmale Symptome**

Definition und funktionelle Bedeutung:

Paroxysmale Symptome äußern sich in kurzen, Sekunden bis mehrere Minuten andauernden, stereotypen, zumeist schmerzhaften Symptomen: Neuralgien (v. A. Trigeminusneuralgie (TN)), Parästhesien, Lhermitte-Zeichen, tonische Spasmen, Dysarthrie, Myoklonien, Uhthoff-Phänomen u.v.m. (Steinbrecher et al. 2005). Sie treten entweder spontan auf oder werden durch sensorische Reize, Bewegung, Lageänderung oder Hyperventilation getriggert. Ihre Frequenz liegt zwischen wenigen Malen bis zu mehreren hundert Ereignissen pro Tag. Je nach Art des Symptoms bestehen leichte bis erhebliche funktionelle Beeinträchtigungen.

Die Häufigkeit paroxysmaler Symptome bei MS liegt bei insgesamt 10-20% (Steinbrecher et al. 2005), die Prävalenz der TN bei etwa 6% (Putzki 2009). Bei ca. 1% aller MS-Patienten sind paroxysmale Symptome die Erstmanifestation (Bsteh et al. 2017).

Notwendige Diagnostik:

Genauere Anamnese, klinische Untersuchung, ggf. EEG sowie, Symptombeschreibung, ggf. Patiententagebuch.

### Therapieziel:

Verringerung bzw. möglichst Beseitigung des Symptoms.

### Therapie:

Die Behandlung paroxysmaler Symptome erfolgt vor allem medikamentös. Eine solche Therapie ist insbesondere bei der TN fast immer erforderlich, bei anderen Symptomen mit milder Ausprägung häufig jedoch nicht. Die Patienten sollten über den Unterschied zu Schüben informiert sein. Beim Auftreten im Rahmen eines MS-Schubs erfolgt primär die akute Schubbehandlung (siehe oben). Lediglich beim Uhthoff-Phänomen sind häufig kühlende Maßnahmen erfolgreich (kalte Getränke/Bäder, ggf. Kühlkleidung). Invasive Therapien sind lediglich bei der medikamentös therapierefraktären Trigemineuralgie angezeigt.

Trigemineuralgie: Hierzu wird auf die Leitlinie *Trigemineuralgie* der DGN verwiesen (Förderreuther et al. 2012): Zur Behandlung stehen Carbamazepin (CBZ), Oxcarbazepin, Lamotrigin, Pregabalin, Gabapentin und Topiramaten zur Verfügung. Phenytoin wird bei schwerer TN intravenös rasch aufgesättigt, gilt ansonsten aber ebenso wie das Prostaglandin E1-Analogen Misoprostol und die Antiarrhythmika Mexiletin und Lidocain als Reservemedikament.

**Empfehlung D46 (starker Konsens):** Die Therapie der Trigemineuralgie bei MS soll sich an der Leitlinie „Trigemineuralgie“ der DGN orientieren.

**Empfehlung D47 (Konsens):** Bei weiter therapiereisistenter Trigemineuralgie kann ein Versuch mit Misoprostol oder Mexiletin erfolgen<sup>18</sup>.

Auch Kombinationstherapien sind möglich und sollten vor Einsatz der Reservemedikamente ausgeschöpft sein. Die bessere Wirksamkeit von CBZ plus Lamotrigin im Falle unzureichender Wirkung von CBZ allein gilt als belegt (Sindrup et al. 2002). Ebenso war die gemeinsame Gabe von Pregabalin und Lamotrigin bei Patienten mit starken Nebenwirkungen durch CBZ in einer kleinen offenen Studie bei allen fünf Patienten erfolgreich (Solaro et al. 2018). Zur Wirkung von Cannabinoiden bei TN wurde bislang lediglich eine positive Kasuistik publiziert (Gajofatto et al. 2016). Bei der Aufklärung über potentielle Nebenwirkungen ist zu beachten, dass Carbamazepin zu einer Zunahme bereits bestehender MS-Symptome führen kann (Ramsaransing et al. 2000). Eine TN sowie weitere paroxysmale Symptome können durch die gleichzeitige Gabe von Fampridin aktiviert werden (Birnbauer et al. 2014; Thaera et al. 2014).

Als operative Interventionen stehen perkutane Verfahren (Thermokoagulation des N. trigeminus im Ganglion Gasseri, Glycerolinstillation in das Cavum Meckeli/Glycerolrhizolyse, Ballonkompression), die stereotaktische Radiochirurgie und die mikrochirurgische Rhizotomie zur Verfügung (Förderreuther et al. 2012). Die Ergebnisse operativer Interventionen sind bei MS-Patienten schlechter als bei der idiopathischen TN. Bei 50% der operierten Patienten kam es innerhalb von zwei Jahren zu einem Rezidiv, sodass weitere Operationen erforderlich wurden (Zakrzewska et al. 2018).

**Empfehlung D48 (Konsens):** Bei medikamentös therapiereisistenter Trigemineuralgie können perkutane operative Verfahren oder die Radiochirurgie, bei eindeutigem Gefäß-Nervenkontakt die mikrovaskuläre Dekompression erwogen werden.

---

<sup>18</sup> beides off-label use.

#### Weitere paroxysmale Symptome:

Bislang wurden nur wenige, ausschließlich offene unkontrollierte Studien bei unterschiedlichen schmerzhaften paroxysmalen Symptomen publiziert. Hierin konnten mit CBZ (Espir et al. 1970), Gabapentin (Yetimalar et al. 2004), Pregabalin (Solaro et al. 2009) und Oxcarbazepin (Solaro et al. 2007) sowie auch Mexiletin und Lidocain (Sakurai et al. 1999) jeweils die Attackenfrequenz sowie die Schmerzintensität reduziert werden. Studien zu ausschließlich *tonischen Spasmen (Paroxysmale Dystonie/Hirnstammanfälle)* fehlen. Üblicherweise werden, wie bei der TN, Antiepileptika eingesetzt, u. a. CBZ und Levetiracetam (Ciampi et al. 2017). Positive Verläufe wurden auch bei Behandlung mit Acetazolamid mitgeteilt (u. a. (Hsieh et al. 2013)).

Eine Behandlung der *paroxysmalen Dysarthrie* mit CBZ ist erfahrungsgemäß erfolgreich (Expertenmeinung); auch mit Lamotrigin und Levetiracetam wurden positive Verläufe berichtet (Valentino et al. 2011, Goodwin et al. 2016).

**Empfehlung D49 (starker Konsens):** Bei anderen paroxysmalen Symptomen können die genannten Antikonvulsiva ebenfalls eingesetzt werden.

## **XVI. Epileptische Anfälle**

#### Definition und funktionelle Bedeutung:

Epileptische Anfälle jeder Art treten bei MS etwas häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung (Calabrese 2018), auch als Initialsymptom der Erkrankung sowie während eines MS-Schubs. Differentialdiagnostisch müssen paroxysmale Symptome abgegrenzt werden, insbesondere paroxysmale Dystonien. Hinsichtlich der Diagnostik und rechtlicher Fragen sei auf die S1-Leitlinie *Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter* der DGN verwiesen (Elger et al. 2017).

#### Therapieziele

Möglichst vollständige Anfallsfreiheit; Vermeidung therapiebedingter unerwünschter Arzneimittelwirkungen wie kognitive Störungen, Gewichtszunahme, Sedierung, erhöhte Sturzgefahr, etc.

#### Therapie

Tritt ein epileptischer Anfall im Rahmen eines MS-Schubes auf, ist die alleinige Schubtherapie mit Methylprednisolon i.v. zumeist ausreichend (Spatt). Darüber hinaus ergeben sich keine MS-spezifischen Therapieempfehlungen (Expertenmeinung). Auch liegen keine Therapiestudien zur Epilepsie bei MS vor. Die Therapie folgt daher der S1-Leitlinie *Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter* (Elger et al. 2017) und *Status epilepticus im Erwachsenenalter* (Rosenow) der DGN. Auf Grund relativ häufiger Nebenwirkungen bis hin zur Imitierung eines MS-Schubes ist insbesondere Carbamazepin allerdings problematisch (Solaro et al. 2005). Umgekehrt ist bei der Gefahr epileptischer Anfälle die Medikation mit Fampridin kontraindiziert.

**Empfehlung D50 (starker Konsens):** Die Therapie epileptischer Anfälle bei MS soll entsprechend den Empfehlungen der DGN-Leitlinie *Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter* und *Status epilepticus im Erwachsenenalter* erfolgen. Es sollte allerdings Carbamazepin möglichst vermieden werden.

## XVII. Multimodale Rehabilitation

### Definition und Indikationen:

Mittels multimodaler Rehabilitation wird eine Verbesserung der Teilhabe (Partizipation) im täglichen Leben, nicht allein eine Verbesserung einzelner Symptome, angestrebt. „Multimodal“ bedeutet die gleichzeitige Durchführung unterschiedlicher Behandlungsmethoden innerhalb einer mehrwöchigen Behandlung: Physiotherapie, Ergotherapie, Bewegungs- und Trainingstherapie, Sprechtherapie, kognitive und psychologische Therapie, Entspannungstherapien, Techniken zur Krankheitsbewältigung, aktivierend therapeutische Pflege zur Förderung der Alltagskompetenzen, Schulung und Information, ggf. weitere. Die Rehabilitation erfolgt – abhängig vom Ausmaß bestehender Beeinträchtigungen und den Reha-Zielen – ambulant oder stationär in entsprechenden Reha-Einrichtungen (Henze et al. 2018).

### Notwendige Diagnostik:

Strukturierte Feststellung bestehender Beeinträchtigungen entsprechend der *International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF bzw. Brief ICF Core Set for MS)* (Coenen et al. 2011) unter Verwendung verschiedener Skalen, z. B. *Barthel-Index*, *Functional Independence Measure (FIM)*, symptombezogener Skalen (siehe oben).

### Therapieziele:

Verbesserung oder Beseitigung von Beeinträchtigungen der Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL), ebenso Vermeidung drohender Beeinträchtigungen bei den ATL sowie bei der Teilhabe am beruflichen und gesellschaftlichen Leben. Zudem Förderung der Selbständigkeit und der persönlichen Mobilität, Erhalt bzw. Verbesserung der sozialen Einbindung (Familie, soziales Umfeld, Beruf) und der Lebensqualität sowie Verminderung der Betreuungsintensität.

### Therapie:

Eine stationäre oder ambulante Rehabilitation einschließlich Physiotherapie über drei bis sechs Wochen ist einer Therapie ohne rehabilitative Maßnahmen hinsichtlich einer Reduktion der Behinderung, der mentalen Lebensqualität und der Mobilität signifikant überlegen (jeweils  $p < 0,001$ ), während sich auf Symptomebene keine Veränderung ergibt (Khan et al. 2008). Auch die Häufigkeit von Stürzen kann nach Einschätzung der Patienten und ihrer Betreuer verringert werden (jeweils  $p < 0,001$ ) (Wiles et al. 2001). Die Effekte der Therapie halten bis zu zwölf Monate an (Khan et al. 2008).

In dem jüngsten systematischen Review wurden insgesamt 39 frühere Reviews ausgewertet (Khan et al. 2017). Hiernach besteht eine „starke“ Evidenz für Physiotherapie hinsichtlich verbesserter Aktivitäten und Teilhabe. „Moderate“ Evidenz besteht für eine multimodale Rehabilitation hinsichtlich längerfristiger Verbesserungen von Aktivitäten und Teilhabe, für die kognitive Verhaltenstherapie zur Behandlung der MS-bezogenen Depression sowie strukturierte Informationen hinsichtlich vermehrten Patientenwissens. „Begrenzte“ Evidenz wurde für psychologische Therapie und das Management einzelner Symptome hinsichtlich eines besseren Outcomes festgestellt. In einem früheren Review dieser Autoren hatten sich nicht nur klare Hinweise auf einen raschen Zugewinn von Aktivitäten und Teilhabe durch eine mehrwöchige stationäre Rehabilitation, sondern auch für länger anhaltende Verbesserungen der Lebensqualität durch langfristige Programme ergeben (Khan et al. 2011).

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen die Autoren (Khan et al. 2017) eines in nicht eingeschlossenen Reviews (Haselkorn et al. 2015). Jüngst konnte in einer kontrollierten Studie nachgewiesen werden, dass mittels vierwöchiger stationärer multimodaler Rehabilitation die krankheitsbezogene Lebensqualität von MS-Patienten ( $EDSS \leq 7,5$ ) über mindestens sechs Monate verbessert werden kann. Als Kontrollen dienten Patienten auf einer Warteliste (Boesen et al. 2018).

Die Durchführung aussagekräftiger Studien zur Wirksamkeit multimodaler Rehabilitation ist auf Grund der unterschiedlichen Beeinträchtigungen der Patienten, der daraus resultierenden unterschiedlichen Behandlungsprogramme sowie methodischer Probleme (u. a. Kontrollgruppen, „Verblindung“) erschwert. Daher ist die Evidenz für eine Wirksamkeit der Rehabilitation formal noch mäßig. Insbesondere die mittlerweile publizierten Metaanalysen belegen die positiven Effekte der multimodalen Rehabilitation aber zunehmend (Khan et al. 2017). Neben Patienten mit schubförmiger MS profitieren auch solche mit progredientem Verlauf (Freeman 1997; Kidd 1997). Mit relevanten Nebenwirkungen/Komplikationen ist nicht zu rechnen (Expertenmeinung).

**Empfehlung D51 (starker Konsens):** Eine Rehabilitation soll bei (1) persistierender, funktionell bedeutsamer Beeinträchtigung nach einem MS-Schub; (2) bei im Verlauf drohendem Verlust wichtiger Funktionen und/oder von Selbständigkeit und/oder erheblicher Zunahme körperlicher/ psychosomatisch bedingter Funktionsstörungen; ebenso bei (3) schwerstbehinderten Patienten mit klar definierten Therapiezielen und der Notwendigkeit interdisziplinären Vorgehens erfolgen.

**Empfehlung D52 (Konsens):** Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Beeinträchtigung, insbesondere auch Einschränkung der Mobilität, sollte eine stationäre Rehabilitation durchgeführt werden.

**Empfehlung D53 (Konsens):** Bei weitgehend mobilen, oligosymptomatischen Patienten soll eine ambulante Rehabilitation erfolgen.

## **XVIII. Palliativmedizinische Versorgung**

### Definition und Indikation:

Palliativmedizin ist laut Definition der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) „die aktive, ganzheitliche Behandlung von Patienten mit einer progredienten, weit fortgeschrittenen Erkrankung und einer begrenzten Lebenserwartung zu der Zeit, in der die Erkrankung nicht mehr auf eine kurative Behandlung anspricht und die Beherrschung von Schmerzen, anderen Krankheitsbeschwerden, psychologischen, sozialen und spirituellen Problemen höchste Priorität besitzt“. Die Palliativversorgung ist damit nicht allein im Rahmen des Sterbeprozesses, sondern auch bei nicht absehbarem Lebensende indiziert. Bei MS handelt es sich überwiegend um Schwerbetroffene mit ausgeprägten funktionellen Einschränkungen: Spastik und Paresen, Dysphagie, Dysarthrie, starken Schmerzen, Depression/Verzweiflung und erheblichen sozialen Restriktionen sowie kognitiven Einschränkungen. Daher ist auch der EDSS allein zur Einschätzung der Notwendigkeit einer Palliativversorgung nicht ausreichend; vielmehr sind zusätzlich Instrumente zur Feststellung emotionaler, seelischer und spiritueller Bedürfnisse wichtig (Strupp 2016). Sie umfasst außerdem die Betreuung der Angehörigen (Giordano et al. 2016; Köpke et al. 2019). Palliativversorgung kann ambulant oder stationär erfolgen. Zu Beginn werden realistische Behandlungsziele mit den Patienten und ihren Angehörigen festgelegt. Beim Vorliegen relevanter kognitiver Defizite empfiehlt sich die frühzeitige, individuelle Dokumentation entsprechender Willensäußerungen (Patientenverfügung, Betreuungsverfügung, Vorsorgevollmacht).

### Notwendige Diagnostik:

Diese ist symptomorientiert, wobei die subjektiven Angaben des Patienten entscheidend sind (z. B. Luftnot trotz normaler Blutgasanalyse); ggf. Messung der Lebensqualität.

Therapieziele:

Diese sind jeweils symptomorientiert. Hauptziel ist das Erreichen einer möglichst guten Lebensqualität für Patienten und ihre Angehörigen.

Therapie:

Bezüglich der o.g. Symptome und deren Behandlung stehen detaillierte Leitlinien, u. a. der Deutschen Krebsgesellschaft (Leitlinienprogramm), zur Verfügung. Hinsichtlich der MS-spezifischen Symptome enthält das Kapitel D dieser Leitlinie alle erforderlichen Empfehlungen. .

**Empfehlung D54 (starker Konsens):** Die Palliativversorgung soll nach den Kriterien der AWMF-Leitlinie *Palliativmedizin* im multiprofessionellen Team erfolgen, sowohl hinsichtlich der Therapie einzelner Symptome (siehe diese Leitlinie) als auch hinsichtlich psychologischer, sozialer und spiritueller Probleme (unter Einbezug der Angehörigen).

Dem multiprofessionellen Team gehören – je nach Erfordernis – Hausarzt, Neurologe/Nervenarzt, Urologe, Schmerztherapeut, Pflegekräfte, Physio- und Ergotherapeut, Sozialarbeiter, Psychologe, Logopäde, Seelsorger, ggf. Selbsthilfegruppe an. Darüber hinaus sind die Angehörigen ebenfalls einbezogen.

MS-spezifische Symptome werden begleitend und entsprechend dieser DGN-Leitlinie behandelt.

Konsultationsfassung

## Anhang

### 1. Standardisierte Checkliste zur MS-Symptomabfrage

| Symptom                             | Ja / Nein | Therapie | Kommentar |
|-------------------------------------|-----------|----------|-----------|
| Mobilitätseinschränkungen / Paresen |           |          |           |
| Spastik / nächtliche Spasmen        |           |          |           |
| Ataxie / Tremor                     |           |          |           |
| Feinmotorikstörung                  |           |          |           |
| Fatigue                             |           |          |           |
| Schlafstörungen                     |           |          |           |
| Uhthoff-Phänomen                    |           |          |           |
| Kognitive Störungen                 |           |          |           |
| Depression                          |           |          |           |
| Blasenentleerungsstörung            |           |          |           |
| Imperativer Harndrang / Inkontinenz |           |          |           |
| Darmfunktionsstörung                |           |          |           |
| Sexualfunktionsstörung              |           |          |           |
| Sonstige vegetative Störung         |           |          |           |
| Sensibilitätsstörung                |           |          |           |
| Schmerzen / Parästhesien            |           |          |           |
| Visusstörung                        |           |          |           |
| Okulomotorikstörung                 |           |          |           |
| Dysarthrie                          |           |          |           |
| Dysphagie                           |           |          |           |
| Epileptische Anfälle                |           |          |           |
| Sonstige Paroxysmen                 |           |          |           |
| Sonstiges                           |           |          |           |

## E Verwandte Krankheitsbilder: NMOSD, MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen

### **I. Neuromyelitis Optica Spektrumerkrankungen (NMOSD)**

#### **I.1. NMOSD: Diagnose, Differentialdiagnose, Prognose**

##### Definition und Epidemiologie:

Die Neuromyelitis optica Spektrumerkrankungen (NMOSD) mit bevorzugter Beteiligung von N. opticus, Hirnstamm und Rückenmark sind eine der wichtigsten Differentialdiagnosen der MS, bei allerdings deutlich seltenerem Auftreten (ca. 1:100 NMOSD versus MS in Europa). In Deutschland sind schätzungsweise 1.500 bis 2.000 Menschen erkrankt. Frauen sind sehr viel häufiger als Männer betroffen (ca. 9:1). Der Erkrankungsbeginn zwischen dem 30. bis 40. Lebensjahr erfolgt im Median ca. eine Dekade später als bei der MS; eine Erstmanifestation im Kindesalter oder im hohen Alter kommt jedoch vor. Mindestens 90% der Patienten haben einen schubförmigen Verlauf (Jarius et al. 2012), wobei scheinbar monophasische Verläufe wahrscheinlich zu einem großen Teil einer zu kurzen Beobachtungsdauer geschuldet sind. Chronisch progrediente Verlaufsformen sind allenfalls eine Rarität und sollten immer an der Richtigkeit der Diagnose Zweifel aufkommen lassen.

Pathognomonisch für die NMOSD ist der Nachweis von IgG-Autoantikörpern, 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-Antikörper im Serum (Jarius et al. 2012; Waters et al. 2012).

In den letzten Jahren wurden zudem AQP4-IgG-Antikörper-negative Patientenkohorten mit einem klinischen oder magnetresonanztomographischen „NMOSD-Phänotyp“ beschrieben, bei denen Autoantikörper gegen MOG (Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein) im Serum nachgewiesen werden konnten (siehe Kapitel MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen dieser Leitlinie).

##### Verlauf und Prognose:

In Kohortenstudien um die Jahrtausendwende wurden sehr schwere Verläufe und eine hohe Mortalität (insbesondere infolge aufsteigender cervikaler Myelitiden) berichtet (Wingerchuk et al. 1999 und 2003). Diese Untersuchungen stammen allerdings aus der Ära vor Entdeckung des AQP4-IgG-AK, der als Biomarker sowohl eine frühere Diagnose und Therapie als auch eine sichere diagnostische Zuordnung auch milderer Verläufe zulässt.

Aus aktuelleren Kohorten werden entsprechend deutlich niedrigere Mortalitätsraten berichtet (Jarius et al. 2012; Mealy et al. 2018). Bezüglich bleibender Behinderung wurde in der 2012 publizierte deutsche Kohorte nach einer Krankheitsdauer von gut sechs Jahren ein medianer EDSS von 5,0 beobachtet (Jarius et al. 2012).

Persistierende neurologische Defizite sind bei NMOSD im Wesentlichen die Folge inkomplett remittierender Schübe. Behinderung ist bei der NMOSD im Gegensatz zur MS daher stark mit der Schubhäufigkeit assoziiert (Palace et al. 2019). Nach einem durchgemachten Schub ist bei AQP4-IgG-AK-seropositiven Patienten im ersten Jahr von einem hohen Rezidivrisiko auszugehen (Jarius et al. 2012; Weinshenker et al. 2006), wobei die Schübe häufig in Clustern auftreten (Akaishi et al. 2019).

### Abklärung, Diagnose und Differentialdiagnose:

An NMOSD denken lassen sollten insbesondere folgende Symptome und Befunde: langstreckige transverse Myelitis über drei oder mehr Wirbelkörpersegmente (LETM: „longitudinally extensive transverse myelitis“); ein- oder beidseitige schwere Optikusneuritis mit erheblichem bis vollständigem Visusverlust; schlechtes Ansprechen/inkomplette Remission eines Schubes auf Glukokortikoid-Pulstherapie; Zwischenhirnsyndrome mit Störungen des Bewusstseins; Hirnstammsymptome, insbesondere bei unstillbarem Erbrechen und/oder Schluckauf. Neuropathische Schmerzen sind häufig und typisch.

**Empfehlung E1 (starker Konsens):** Die differentialdiagnostische Abklärung einer NMOSD soll neben der kranialen und spinalen MRT-Bildgebung eine Liquorpunktion und serologische Antikörperdiagnostik beinhalten.

In der MRT des Myelons ist dieses im Akutstadium einer NMOSD-bedingten Myelitis oft ödematös aufgetrieben, zentral nekrotisch und zeigt häufig eine fleckförmige, eher zentro-medulläre Kontrastmittelaufnahme. In der longitudinalen Ausdehnung weniger als drei Wirbelkörpersegmente messende Läsionen schließen eine NMOSD nicht aus. Nach abgelaufener Myelitis zeigt sich in selber Lokalisation eine Atrophie.

Auch die zerebrale MRT kann Läsionen zeigen, die für eine NMOSD charakteristisch sind, insbesondere im Bereich der Nervi optici, des Hirnstamms oder periependymal (Kim et al. 2015). Auch eine MRT mit MS-typischen Läsionen schließt das Vorliegen einer NMOSD nicht aus. Kortikale Läsionen sind bei NMOSD allerdings nicht beschrieben, und in der hochauflösenden MRT finden sich auch keine zentralen Venen innerhalb der Läsionen. Als spezielle MRT-Untersuchungstechnik ist die sogenannte DIR („double inversion recovery“) insbesondere hilfreich, bei NMOSD-bedingten Optikusneuritiden langstreckige Veränderungen nachzuweisen, die bis in das Chiasma reichen können.

Im Liquor findet sich im Schub häufig eine Pleozytose, die in der Regel milde ausgeprägt ist, nicht selten jedoch auch > 50 Leukozyten/µl betragen kann. Liquorspezifische oligoklonale Banden sind selten oder auch nur transient (Jarius et al. 2010).

Eine routinemäßige Testung auf AQP4-IgG-AK in jedem Verdachtsfall einer chronisch-entzündlichen ZNS-Erkrankung ist nicht sinnvoll, da bei geringer Prätestwahrscheinlichkeit das Risiko falsch-positiver Befunde hoch ist (Wingerchuk et al. 2015).

**Empfehlung E2 (Konsens):** Die Testung auf AQP4-IgG-AK soll nur bei einer für eine NMOSD typischen klinischen Konstellation vorgenommen werden.

Zellbasierte Assays sind anderen Testverfahren (z. B. ELISA) hinsichtlich Sensitivität und vor allem Spezifität überlegen. Die Testung auf AQP4-IgG-AK im Liquor bringt keine diagnostischen Zusatzinformationen (Majed et al. 2016).

**Empfehlung E3 (starker Konsens):** Bei der Testung auf AQP4-IgG-AK sollen zellbasierte Verfahren verwendet werden.

**Empfehlung E4 (Konsens):** Bei negativem Testergebnis für AQP4-IgG-AK und weiter bestehendem klinischen Verdacht bzw. ungeklärter Diagnose sollte in einem anderem Labor und/oder mit einem anderen zellbasierten Testverfahren und/oder zu einem anderen Zeitpunkt die Testung im Serum wiederholt werden. Es sollte auch die ergänzende Untersuchung auf MOG-AK erwogen werden.

Sehnerven, Rückenmark und Hirnstamm sind auch Prädilektionsstellen entzündlicher Prozesse im Rahmen einer MOG-AK-assoziierten Erkrankung (siehe Kapitel MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen dieser Leitlinie), sodass eine ergänzende Testung dieser Antikörper bei diesen Patienten sinnvoll ist, wenn sich keine AQP4-IgG-AK nachweisen lassen.

Kollagenosen stellen zum einen eine relevante Differentialdiagnose für NMOSD ohne Nachweis von AQP4-IgG-AK dar. Zum anderen besteht häufig, zumindest laborchemisch, mitunter aber auch klinisch, bei AQP4-IgG-AK-positiven NMOSD ein Overlap mit Kollagenosen (Iyer et al. 2014; Pittock et al. 2008).

**Empfehlung E5 (starker Konsens):** Bei der Einordnung einer NMOSD soll eine Untersuchung auf antinukleäre Antikörper (ANA, ggf. mit Differenzierung; Doppelstrang-DNA-Antikörper) erfolgen.

**Empfehlung E6 (starker Konsens):** Die Diagnosestellung einer NMOSD soll gemäß der 2015 publizierten IPND-Kriterien<sup>19</sup> erfolgen und eine Kategorisierung in „NMOSD mit AQP4-IgG-AK“ oder „NMOSD ohne AQP4-IgG-AK“ vorgenommen werden. Die Kategorie „unbekannter AK-Status“ soll vermieden werden.

Bei der Diagnosestellung sind neben dem AQP4-IgG-Antikörperstatus die für NMOSD charakteristischen MRT-Befunde im Gehirn, an den Sehnerven und im Rückenmark sowie mögliche Warnsignale, die *gegen* das Vorliegen einer NMOSD sprechen, zu berücksichtigen. Diese Warnsignale sind insbesondere vor Diagnose einer „NMOSD ohne AQP4-IgG-AK“ zu beachten.

Als Warnsignale, die auf mögliche Differentialdiagnosen (DD) der NMOSD hinweisen, gelten (nach Wingerchuk et al. 2015):

#### Klinische und Labor-Warnsignale:

- progrediente, von Schüben unabhängige Verschlechterung (DD u. a. MS)
- sehr schneller Beginn der Schubsymptomatik (weniger als vier Stunden bis zum Maximum: DD z. B. spinale Ischämie), anhaltende Verschlechterung der Schubsymptomatik über mehr als vier Wochen (DD z. B. Sarkoidose, Tumoren)
- 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

## **I.2. NMOSD-Schubtherapie**

Die Schubtherapie der NMOSD lehnt sich grundsätzlich an Therapieprinzipien der MS-Schubtherapie an. Zum Einsatz kommen die hochdosierte intravenöse Behandlung mit Glukokortikoiden und Aphereseverfahren (Plasmapherese/Immunadsorption). Es gibt gute Evidenz, dass die frühe Behandlung eines NMOSD-Schubs entscheidend für das Therapieansprechen ist; bereits wenige Tage Verzögerung vermindern das therapeutische Ansprechen (Bonnan et al. 2017; Kleiter et al. 2016 und 2018).

---

<sup>19</sup> siehe Anlage 1

**Empfehlung E7 (starker Konsens):** Die Therapie eines NMOSD-Schubs soll so früh wie möglich nach Schubbeginn erfolgen.

Die Wirksamkeit einer hochdosierten intravenösen Steroidtherapie (an fünf aufeinanderfolgenden Tagen je 1g Methylprednisolon/Tag) konnte in mehreren Fallserien und Kohortenuntersuchungen gezeigt werden (Kleiter et al. 2016; Nakamura et al. 2010; Yamasaki et al. 2016). Daten zum Nutzen einer oralen Ausschleichphase mit Steroiden liegen nicht vor. Zur Rezidivprophylaxe ist es jedoch gängige Praxis, eine orale Ausschleichphase anzuschließen.

**Empfehlung E8 (starker Konsens):** Als Ersttherapie eines NMOSD-Schubs soll eine hochdosierte Glukokortikoidtherapie (1000 mg Methylprednisolon/Tag über 5 Tage) erfolgen.

**Empfehlung E9 (Konsens):** Der hochdosierten Glukokortikoidtherapie sollte sich eine orale Ausschleichphase anschließen.

Der erfolgreiche Einsatz einer Apheresetherapie *als Ersttherapie* wurde insbesondere bei Patienten berichtet, die bereits bei früheren Erkrankungsschüben gut auf eine Plasmapherese/Immunadsorption angesprochen haben *oder* die eine Myelitis haben. (Kleiter et al. 2016 und 2018).

**Empfehlung E10 (Konsens):** Bei gutem Ansprechen auf eine Apheresetherapie bei früheren Erkrankungsschüben soll die Plasmapherese/Immunadsorption als Ersttherapie eines Erkrankungsschubs erfolgen.

**Empfehlung E11 (Konsens):** Auch bei einer Myelitis als Manifestation der NMOSD kann eine Plasmapherese/Immunadsorption als Ersttherapie des Schubs erwogen werden.

Als Zweitlinientherapie bei nicht ausreichender Besserung oder weiterer Verschlechterung der neurologischen Symptomatik wird in der Regel eine Apheresetherapie (Plasmapherese oder Immunadsorption, fünf bis sieben Zyklen) durchgeführt. Die Wirksamkeit der Aphereseverfahren in der Behandlung von NMOSD-Schüben wurde in retrospektiven Fallserien und einer größeren Kohortenstudie gezeigt (Abboud et al. 2016; Batra et al. 2017; Bonnan et al. 2009, 2015 und 2017; Faissner et al. 2016; Kim et al. 2013; Kleiter 2016 und 2018; Lim et al. 2013; Merle et al. 2012; Srisupa-Olan et al. 2018). Bisher konnte keine Überlegenheit für eines der beiden eingesetzten Aphereseverfahren gezeigt werden (Kleiter et al. 2018). Ein früher Beginn der Apheresetherapie ist mit einem besseren klinischen Ansprechen assoziiert; bereits wenige Tage Verzögerung in der Therapieeinleitung können das Therapieansprechen verringern (Bonnan et al. 2017; Kleiter et al. 2016 und 2018).

**Empfehlung E12 (starker Konsens):** Bei nicht ausreichender Besserung der neurologischen Symptomatik soll sich der zweite Behandlungszyklus (Apheresetherapie) *ohne* Therapiepause an den ersten Behandlungszyklus anschließen.

In einer Studie an 32 NMOSD-Patienten mit einer Optikusneuritis zeigte sich, dass eine rasche sequentielle Therapie mit Steroiden und sofort angeschlossener Plasmapherese einer alleinigen Glukokortikoid-Therapie überlegen ist (Magana et al. 2011). Neben dem *sequentiellen* Einsatz gibt es auch Überlegungen zur *parallelen* Therapie mit Steroiden und Plasmapherese (Bonnan et al. 2017).

**Empfehlung E13 (Konsens):** Die Hinzunahme einer Apheresetherapie unter noch laufender Steroidtherapie sollte bei klinischer Verschlechterung erwogen werden.

### I.3. NMOSD-Langzeittherapie

#### I.3.1. Allgemeines zur NMOSD-Immuntherapie

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 vom Antikörperstatus und Titer (Jarius et al. 2012; Kleiter et al. 2016). Daher ist neben der intensiven Schubtherapie die Prävention neuer Schubereignisse sehr wichtig. Monophasische Verläufe sind bei der NMOSD selten, und bei Diagnosestellung einer NMOSD besteht ein Risiko für weitere Schübe. Auch Patienten mit spätem Erkrankungsbeginn (late onset > 50 Jahre) können einen schweren Verlauf aufweisen (Collongues et al. 2014) und zeigen eine schlechtere Remission nach Schüben (Kleiter et al. 2016).

**Empfehlung E14 (starker Konsens):** Da die NMOSD in der Regel mit wiederholten und oft schweren Erkrankungsschüben einhergeht, soll eine Immuntherapie bei sicherer Diagnose einer NMOSD *bereits nach dem ersten Schub* begonnen werden.

**Empfehlung E15 (starker Konsens):** Bei V. a. AQP4-Ak-negative NMOSD sollte bei initial schwerem Erkrankungsschub (z. B. mit langstreckiger Myelitis oder schwerer Optikusneuritis) der Beginn einer Immuntherapie erwogen werden.

Da je nach Immuntherapie mit einer Wirklatenz von bis zu einigen Monaten zu rechnen ist, wird in der Anfangsphase eine orale Steroidtherapie beibehalten.

**Empfehlung E16 (Konsens):** Bei Diagnosestellung und Initiierung einer Immuntherapie sowie nach erneuten Erkrankungsschüben und nachfolgenden Therapiewechseln sollten überlappend orale Steroide in absteigender Dosierung über drei bis sechs Monate zusätzlich gegeben werden, um weitere Schübe zu verhindern (z. B. im 1. Monat Prednisolon 20-30 mg/Tag, 2.-3. Monat 10-20 mg/Tag).

Bis 2019 basierten die Empfehlungen zur Behandlung der NMOSD auf prospektiven und retrospektiven Fallserien, Expertenmeinung sowie Fallberichten, und schlossen in der Regel AQP4-Ak- positive und -negative Patienten ein. In den letzten 15 Jahren wurde neben Azathioprin und Mycophenolat Mofetil (MMF) vor allem der monoklonale B-Zell-Antikörper Rituximab angewendet. Auswertungen des deutschlandweiten NMOSD-Registers der Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS) zeigten dabei positive Effekte von Rituximab und Azathioprin auf den Erkrankungsverlauf der NMOSD (Stellmann et al. 2017) und auch für MMF liegen Daten vor.

Außerdem gibt es Fallserien und eine offene randomisierte Phase II Studie zum Einsatz des monoklonalen Antikörpers Tocilizumab in der Therapie der therapierefraktären oder hoch-aktiven NMOSD (Araki et al. 2014; Ringelstein et al. 2015; Zhang et al. 2020); in der Mehrzahl waren diese Patienten AQP4-AK positiv. In der offenen, randomisierten Vergleichsstudie aus China, in der Tocilizumab mit Azathioprin verglichen wurde, hatten Patienten unter Tocilizumab (14%) signifikant weniger Schübe als unter Azathioprin (47%) und signifikant weniger Patienten eine Behinderungsprogression (Zhang et al. 2020). Dies war bei Patienten mit zusätzlichen anderen Autoimmunerkrankungen noch stärker ausgeprägt.

Diese Therapien (Rituximab, Azathioprin, MMF und Tocilizumab) sind jedoch alle „off-label“, und es liegen keine Daten aus randomisiert-doppelblinden Studien mit direktem Vergleich der Wirksamkeit untereinander vor.

2019/2020 wurden nun erstmals vier randomisiert-kontrollierte doppelblinde Multizentren-Studien publiziert, in denen die drei neuen Substanzen *Eculizumab* (ein Komplementinhibitor), *Inebilizumab* (MEDI-551; ein gegen CD-19 gerichteter, B-Zell-depletierender Antikörper) und *Satralizumab* (SA 237; ein weiterentwickelter Antikörper gegen den Interleukin-6-Rezeptor) als Mono- oder Add-On Therapie gegen Placebo verglichen worden sind (Cree et al. 2019; Pittock et al. 2019; Traboulsee et al. 2020; Yamamura et al. 2019). Die Einschlusskriterien und Studiendesigns waren dabei leicht unterschiedlich (siehe Tabelle) und es wurden entweder ausschließlich oder überwiegend AQP4-Ak-positive Patienten rekrutiert. Die Patienten mussten in allen Studien Krankheitsaktivität in Form von Schüben in den zwei Jahren vor Studieneinschluss aufweisen. In allen Studien wurde der primäre Endpunkt erreicht, und Eculizumab wurde im August 2019 in Deutschland als erste Therapie zur Behandlung der AQP4-Ak-positiven NMOSD mit schubförmigem Krankheitsverlauf zugelassen. Die Langzeiterfahrungen zu allen neuen Medikamenten aus den Studien zur NMOSD sind noch begrenzt.

**Empfehlung E17 (Konsens):** Bei Beginn einer Immuntherapie der NMOSD sollen die Krankheitsaktivität und der AQP4-Antikörperstatus berücksichtigt werden.

### I.3.2. Azathioprin

#### Wirkmechanismus und Anwendung:

Azathioprin ist ein Purinanalogon, das als Antimetabolit wirkt. Es blockiert die Synthese von RNA und DNA, wovon insbesondere sich schnell teilende Immunzellen betroffen sind.

#### Wirksamkeit:

Zu Azathioprin gibt es eine prospektive Kohortenstudie sowie mehrere retrospektive Studien, die eine Wirksamkeit mit Reduktion von Schüben und Stabilisierung des EDSS bei Patienten mit NMOSD zeigen (Bichuetti et al. 2010; Costanzi et al. 2011; Elson et al. 2014; Mandler et al. 1998). Auch in einer randomisierten offenen Vergleichsstudie mit Rituximab führte die Behandlung mit Azathioprin zu einer signifikanten Reduktion der Schubrate gegenüber dem der Studie vorausgehenden Zeitraum (Nikoo et al. 2017).

Azathioprin wird in einer Dosis von 2,5 bis 3mg/kg/KG/Tag per os angewendet; Dosisfindungsstudien zu Azathioprin in der Indikation NMOSD gibt es jedoch nicht. Auch die Zeit bis zum vollen Wirkungseintritt ist nicht bekannt. Daher wird Azathioprin in den ersten vier bis sechs Monaten mit einem oralen Steroid kombiniert (z. B. im 1. Monat Prednisolon 20-30 mg/Tag, 2.-3. Monat 10-20 mg/Tag) (Bichuetti et al. 2010; Costanzi et al. 2011; Elson et al. 2014; Mandler et al. 1998).

#### Nebenwirkungen und Risiken:

Siehe Abschnitt Azathioprin im MS-Teil dieser Leitlinie.

#### Adhärenz/Akzeptanz/Persistenz:

Kontrollierte Studien zur Adhärenz, Akzeptanz und Persistenz von Azathioprin bei NMOSD liegen nicht vor.

### I.3.3. Mycophenolat-Mofetil

#### Wirkmechanismus und Anwendung:

Mycophenolat-Mofetil (MMF) wird im Körper in Mycophenolsäure (MPA) umgewandelt. MPA ist ein selektiver, nicht-kompetitiver und reversibler Hemmer der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH), der die Synthese der Guanin-enthaltenen Nukleotide (Guanosin) und somit die Proliferation von T- und B-Lymphozyten hemmt.

Die Therapie mit MMF wird mit 2x 500mg/Tag begonnen und dann auf insgesamt 2x 1g/Tag per os gesteigert. Dosislimitierend kann eine Lymphopenie sein. Dosisfindungsstudien zu MMF in der Indikation NMOSD gibt es nicht. Auch die Zeit bis zum vollen Wirkungseintritt ist nicht bekannt. Daher wird MMF über die ersten Monate mit einem oralen Steroid kombiniert (z. B. im 1. Monat Prednisolon 20-30 mg/Tag, 2.-3. Monat 10-20 mg/Tag) (Huh et al. 2014; Montcuquet et al. 2017).

#### Wirksamkeit:

In mehreren retrospektiven Analysen und einzelnen prospektiven Kohortenstudien konnte ein günstiger Effekt mit Schubratenreduktion und Stabilisierung des EDSS auf den Erkrankungsverlauf der NMOSD gezeigt werden (Huh et al. 2014; Jacob et al. 2009; Montcuquet et al. 2017). In offenen Vergleichsstudien aus China konnte für MMF eine dem Azathioprin vergleichbare Wirksamkeit gezeigt werden (Chen et al. 2017; Jeong et al. 2016).

#### Nebenwirkungen und Risiken:

Häufige Nebenwirkungen sind gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Colitis, Erhöhung der Leberwerte), vermehrte Infektionen und Blutbildveränderungen (Leukopenie, Lymphopenie, Anämie, Thrombozytopenie). Hinsichtlich Blutbildveränderungen und hepatobiliären Nebenwirkungen gilt MMF jedoch als besser verträglich als Azathioprin.

Bei Langzeittherapie muss auf das erhöhte kanzerogene Risiko hingewiesen werden (Hautkrebs, Lymphome). Kontrazeption mit sicherer Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen sind unter Therapie aufgrund der Teratogenität und Genotoxizität zwingend.

#### Adhärenz/Akzeptanz/Persistenz:

Kontrollierte Studien zur Adhärenz, Akzeptanz und Persistenz von MMF bei NMOSD liegen nicht vor.

### **I.3.4. Rituximab**

#### Wirkmechanismus und Anwendung:

Rituximab ist ein chimärer monoklonaler Antikörper, der zur Depletion zirkulierender CD20+-Zellen führt. Neben dem Originator MabThera® stehen inzwischen mehrere Biosimilars zur Verfügung; Äquivalenzstudien zu den einzelnen Präparaten in der Indikation NMOSD gibt es nicht.

Zwei Therapieschemata sind gebräuchlich. Häufiger als das onkologische Dosierungsschema (Induktion mit 375mg/m<sup>2</sup> KÖF Rituximab i.v. in Woche 0, 1, 2, und 3) wird inzwischen das rheumatologische Schema eingesetzt (Induktion mit je 1.000 mg i.v. in Woche 0 und 2). Zur Vermeidung von infusionsbedingten Nebenwirkungen wird vor jeder Infusion eine Prämedikation (Antipyretikum, Antihistaminikum und Prednisolon) verabreicht. In der Anfangsphase einer Rituximabtherapie sind Schübe beschrieben, die möglicherweise durch eine zwei bis drei Monate überlappende orale Steroidtherapie vermieden werden können (Perumal et al. 2015; Collongues et al. 2016).

Nach der Induktion wird die Gabe von Rituximab entweder fix alle sechs Monate oder nach Wiederauftreten von CD19-/CD20-positiven-Zellen im peripheren Blut wiederholt (jeweils einmal 500 mg – 1.000 mg oder 375 mg/m<sup>2</sup> KÖF), wobei es zur Intervalldauer und auch den Dosierungen keine kontrollierten Studien gibt. Ob im Langzeitverlauf auch niedrigere Dosen von Rituximab wirksam sind, ist ebenfalls noch nicht ausreichend untersucht.

#### Wirksamkeit:

Seit 2005 konnten mehrere Fallserien, retrospektive Analysen und offene prospektive Kohortenstudien eine Reduktion der Schubrate durch Rituximab bei NMOSD belegen (Cabre et al. 2018; Damato et al. 2016; Mealy et al. 2014; Nikoo et al. 2017; Stellmann et al. 2017).

Dies wird auch durch eine erste Metaanalyse zur Behandlung mit Rituximab bei NMOSD gestützt, bei der insgesamt 25 Studien berücksichtigt wurden, AR im Mittel um 0,79 reduziert nach Rituximabbehandlung (Damato et al. 2016). In der Mehrzahl dieser Studien erhielten die Patienten Rituximab erst als Second-Line- Therapie und waren häufig mit einer oder mehreren Therapien vorbehandelt.

Eine rezente randomisierte und doppelblinde Plazebo kontrollierte Studie aus Japan mit 38 AQP4-AK-positiven Patienten ergab keine Schübe bei den mit Rituximab behandelten Patienten im Vergleich zu Plazebo und somit deutlich positive Therapieeffekte für Rituximab (Tahara et al. 2020).

Es liegen retrospektive Fallserien und Beobachtungsstudien vor, die anhaltende Therapieeffekte und ein bislang günstiges Nebenwirkungsprofil bei Langzeittherapie mit Rituximab bis zu zehn Jahren mit anhaltender B-Zell-Depletion bei NMOSD und bei Patienten mit rheumatoider Arthritis zeigen (Kim et al. 2013; Pellkofer et al. 2011; van Vollenhofen et al. 2015).

Randomisierte und verblindete Vergleichsstudien zwischen Rituximab und anderen bei der NMOSD angewendeten Substanzen gibt es nicht, allerdings eine randomisierte offene prospektive Vergleichsstudie zwischen Rituximab und Azathioprin, die eine Überlegenheit von Rituximab nach einem Jahr gezeigt hat (Nikoo et al. 2017). Retrospektive Fallserien und Beobachtungen weisen ebenfalls auf eine höhere Wirksamkeit von Rituximab hin (Jeong et al. 2016).

#### Nebenwirkungen und Risiken:

Neben den häufigen infusionsassoziierten Nebenwirkungen sind Infektionen, v. a. Harnwegsinfekte oder bronchopulmonale Infekte, als häufig beschrieben. Im Verlauf einer langjährigen Therapie kann eine Hypogammaglobulinämie auftreten, die mit vermehrten und z. T. schweren Infektionen einhergehen kann und ggf. mit Immunglobulinen substituiert werden muss (Besada et al. 2014; Marcinnò et al. 2018). Selten kann es zu anhaltenden Leukopenien, Neutropenien („late-onset“ neutropenia LON), und einem posterioren reversiblen Enzephalopathiesyndrom (PRES) kommen (Sánchez-Carteyron et al. 2010). Grundsätzlich muss unter CD20-depletierenden Therapien auf Hepatitis-B-Reaktivierungen und opportunistische Infektionen geachtet werden; chronische bzw. latente Infektionen und Immundefekte sollten im Vorfeld ausgeschlossen werden. Bislang gibt es keine berichtete progressive multifokale Leukenzephalopathie PML bei Patienten mit NMOSD unter Monotherapie mit Rituximab.

#### Adhärenz/Akzeptanz/Persistenz:

Kontrollierte Studien zur Adhärenz, Akzeptanz und Persistenz von Rituximab bei NMOSD liegen nicht vor.

**Empfehlung E18 (Konsens):** Da für Rituximab als unmittelbar B-Zell-depletierendem Antikörper ein rascher Wirkungseintritt anzunehmen ist und in mehreren Fallserien für Rituximab eine deutliche Schubratenreduktion beschrieben wurde, soll Rituximab bei Patienten mit Diagnose einer NMOSD und schwerem ersten Schub (deutliche Beeinträchtigung oder inkomplette Remission trotz Schubtherapie) und bei jungen Patienten mit Kinderwunsch als Therapie der ersten Wahl eingesetzt werden.

**Empfehlung E19 (Konsens):** Bei anhaltender Schubaktivität unter bestehender Therapie oder Nebenwirkungen soll ein Therapiewechsel erfolgen. Bei Vortherapie mit Azathioprin/MMF kann eine Umstellung auf Rituximab erfolgen. Bei AQP4-AK-positiver NMOSD und Vortherapie mit Rituximab sollte eine Umstellung auf Eculizumab erfolgen.

**Empfehlung E20 (Konsens):** Patienten mit NMOSD, die einen stabilen Erkrankungsverlauf und gute Verträglichkeit unter einer „Off-label“-Therapie aufweisen, sollten nicht umgestellt werden.

### I.3.5. Eculizumab

#### Wirkmechanismus und Anwendung:

Eculizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der an das humane Komplementprotein C5 bindet und die Aktivierung des terminalen Komplements hemmt. Eculizumab wurde initial zur Behandlung der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) zugelassen; Nachzulassungen erfolgten für das atypische hämolytisch-urämische Syndrom (aHUS) und die Behandlung der Therapie-refraktären generalisierten Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper positiven Myasthenia gravis. Im Juli 2019 wurde Eculizumab schließlich zur Behandlung der AQP4-AK-positiven NMOSD mit *schubförmigem* Krankheitsverlauf (also ab dem zweiten Erkrankungsschub) zugelassen. Eculizumab wird als intravenöse Infusion verabreicht, beginnend mit einer vierwöchigen Induktionsphase (900 mg Eculizumab einmal wöchentlich), an die sich die Erhaltungsphase (1.200 mg Eculizumab in Woche 5 und dann alle  $14 \pm 2$  Tage) anschließt. Eine Prämedikation ist nicht notwendig.

#### Wirksamkeit:

Es liegen publizierte Daten aus einer offenen Phase-II-Studie (Pittock et al. 2013) und einer Placebo-kontrollierten randomisierten Phase-III-Studie (Pittock et al. 2018) vor, die beide positive Effekte auf den Erkrankungsverlauf bei Patienten mit hochaktiver, AQP4-AK-positiver NMOSD gezeigt haben.

In der Phase-III-Studie wurde Eculizumab (2:1 Eculizumab versus Placebo) verblindet bei AQP-4-AK-positiven Patienten mit mind. zwei Schüben in den letzten zwölf Monaten oder drei Schüben in den letzten 24 Monaten (n=143) mit oder ohne zusätzliche – vorbestehende - Immuntherapie gegeben. 24% der eingeschlossenen Patienten erhielten keine zusätzliche Immuntherapie, die anderen Patienten hatten zusätzlich verschiedene immunsuppressive Therapien (v.a. Azathioprin, MMF +/- orale Steroide). 32% der Patienten waren zuvor (letzte Behandlung mehr als drei Monate zurück liegend) mit Rituximab therapiert worden. Die verblindete Phase wurde fortgeführt, bis 23 Schübe aufgetreten waren (*Time to event* Design), gefolgt von einer offenen Extensionsphase. In der verblindeten Phase führte die Behandlung mit Eculizumab zu einer hoch signifikanten Risikoreduktion, einen Schub zu erleiden: Nur drei von 96 Patienten der Eculizumabgruppe (3%, alle mit immunsuppressiver Begleittherapie) entwickelten einen Schub gegenüber 20 von 47 (43%) in der Placebogruppe ( $p < 0.001$ ). Es trat kein Fall einer Meningokokkensepsis auf (eine Meningokokkenimpfung war obligat). Ein Patient, der Eculizumab zusammen mit Azathioprin erhielt, verstarb an einem pulmonalen Empyem.

In der Phase-II-Studie traten nach Beenden der Therapie mit Eculizumab bei den Patienten wieder vermehrt Schübe auf (Pittock et al. 2013). Das Beenden einer zusätzlichen immunsuppressiven Therapie unter Eculizumab-Therapie bei der NMOSD ist bislang nicht untersucht, daher kann ein erneutes Auftreten von Krankheitsaktivität nach Reduktion oder Absetzen einer immunsuppressiven Co-Medikation nicht sicher ausgeschlossen werden.

#### Nebenwirkungen und Risiken:

Es können selten akute Infusionsnebenwirkungen einschl. Anaphylaxie auftreten. Eine häufige Nebenwirkung ist das Auftreten von Kopfschmerzen. In der Studie wurden häufig Infektionen der oberen Atemwege beobachtet. Wichtigstes Risiko ist das Auftreten von schweren Infektionen, insbesondere mit bekapselten Bakterien, wie z. B. *Neisseria meningitidis* und *Neisseria gonorrhoeae*. Es wurde über Fälle von schwerwiegenden bzw. tödlich verlaufenden Meningokokken- sowie Aspergillus-Infektionen bei mit Eculizumab behandelten Patienten mit aHUS und PNH berichtet.

#### Adhärenz/Akzeptanz/Persistenz:

Eindeutige Aussagen zur Frage der Akzeptanz und Adhärenz können aufgrund der fehlenden Langzeitdaten bisher nicht gemacht werden. In der Phase-III-Studie beendeten 17% (n=16) im Eculizumab-Arm und 6% (n=3) im Placebo-Arm (entspricht 9,3 versus 5,6 pro 100 Patientenjahre) vorzeitig die Studie. Weitere Analysen zur Therapieadhärenz außerhalb von Studien liegen nicht vor. In Hinblick auf die Akzeptanz der Therapie bei Patienten und behandelnden Neurologen spielen vor allem die aufwendige Gabe des Medikaments (Infusionen alle zwei Wochen) und die extrem hohen Therapiekosten (Jahrestherapiekosten > 500 000 Euro) eine Rolle.

**Empfehlung E21 (starker Konsens):** Eculizumab sollte bei Patienten mit AQP4-AK-positiver schubförmiger<sup>20\*</sup> NMOSD nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung unter Einbeziehung von Krankheitsaktivität und möglicher Therapiealternativen eingesetzt werden. Insbesondere vorbehandelte NMOSD-Patienten mit anhaltender Schubaktivität können mit Eculizumab behandelt werden.

#### **I.3.6. Andere Therapien/therapierefraktäre NMOSD**

Bei weiteren Schüben unter den oben genannten Medikamenten trotz ausreichend langer Therapiedauer und Dosis oder bei Nebenwirkungen stehen weitere Therapieoptionen und auch Kombinationstherapien, zur Verfügung. Diese jeweils individuelle Therapieentscheidung hängt u. a. ab vom AQP4-AK-Status, Alter des Patienten, Nebenwirkungen und Begleiterkrankungen.

##### Tocilizumab

Es gibt Fallserien und eine offene randomisierte Phase-II-Studie zum Einsatz des monoklonalen Antikörpers Tocilizumab in der Therapie der therapierefraktären oder hoch-aktiven NMOSD (Araki et al. 2014; Ringelstein et al. 2015; Zhang et al. 2020). In der Mehrzahl waren die Patienten AQP4-AK-positiv. Tocilizumab führt zu einer Blockade des IL6-Signalwegs. Es ist in der Rheumatologie für verschiedene Erkrankungen als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat zugelassen und subcutan und i.v. anwendbar. Die positiven Erfahrungen mit Tocilizumab haben u. a. zur Entwicklung von Satralizumab in der Indikation NMOSD geführt.

Bei der NMOSD wird Tocilizumab i.v. in einer Dosis von 8 mg/kg KG alle vier Wochen angewendet. Mit einem Wirkungseintritt ist nach vier bis acht Wochen zu rechnen.

##### Nebenwirkungen und Risiken:

Häufige Nebenwirkungen sind vermehrte Infektionen und eine Erhöhung der Blutfettwerte. Es können auch Blutbildveränderungen (Leukopenie, Lymphopenie, Anämie, Thrombozytopenie) und eine Erhöhung der Leberwerte auftreten. Bei Patienten mit einer Divertikulitis in der Vorgeschichte sollte die Behandlung nur nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen. Unter Therapie muss insbesondere auf klinische Zeichen von Infekten geachtet werden, da der Anstieg von akute Phase-Proteinen (z. B. CRP) abgeschwächt wird.

##### Kombinationstherapien und intermittierende Apherese:

Bei therapierefraktärer NMOSD werden Kombinationen von Azathioprin, MMF, Rituximab oder Methotrexat mit langfristig oralen Steroiden oder auch Rituximab oder Tocilizumab mit Methotrexat (analog wie in der Rheumatologie) eingesetzt. Bei Kombinationstherapien muss explizit über erhöhte Risiken von opportunistischen Infektionen einschließlich einer PML aufgeklärt werden, und es sollte eine Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie-Prophylaxe erwogen werden.

In Einzelfällen wurde über eine Stabilisierung der NMOSD durch eine intermittierende Apheresetherapie berichtet (Miyamoto et al. 2009).

---

<sup>20</sup> d. h. ab dem zweiten Schub.

**Empfehlung E22 (Konsens):** Bei anhaltenden Schüben<sup>21</sup> kann eine Kombinationstherapie oder die Therapie mit Tocilizumab erwogen werden. Bei weiteren Erkrankungsschüben kann eine intermittierende Apheresetherapie erfolgen.

### Immunglobuline

In einzelnen Fallberichten wurde eine Schubratenreduktion durch hochdosierte intravenöse Immunglobuline (Ivlg) beschrieben (Viswanathan et al. 2015; Okada et al. 2007). Dabei wird in Anlehnung an andere neuroimmunologische Erkrankungen mit Immunglobulinen einmal monatlich in hohen Dosen (0,4 bis 1g/kg Körpergewicht/Monat i.v.) therapiert (Eftimov et al. 2013; Fazekas et al. 2008).

**Empfehlung E23 (Konsens):** Bei vorliegender Kontraindikation (z. B. schwere Infektionen) für eine immunsuppressive Therapie und bei Kindern mit NMOSD können i.v. Immunglobuline (Ivlg) eingesetzt werden.

### Mitoxantron, Methotrexat und Cyclophosphamid

Für Mitoxantron konnten positive Effekte und eine Stabilisierung des Erkrankungsverlaufs bei Patienten mit NMOSD gezeigt werden (Cabre et al. 2011; Kim et al. 2011). Zu Nebenwirkungen unter Mitoxantrontherapie siehe Kapitel B Immuntherapeutika dieser Leitlinie.

**Empfehlung E24 (Konsens):** Aufgrund des Nebenwirkungsprofils (Kardiotoxizität, Leukämie) und der begrenzten Therapiedauer soll Mitoxantron nur als Reservemedikament bei der NMOSD zum Einsatz kommen.

In einigen Fallserien konnten positive Effekte von Methotrexat, meist in Kombination mit zusätzlich niedrig-dosierten oralen Steroiden, auf den Erkrankungsverlauf der NMOSD gezeigt werden (Kitley et al. 2013; Ramanathan et al. 2014).

**Empfehlung E25 (Konsens):** Methotrexat kann bei Patienten mit Kontraindikationen/intolerablen Nebenwirkungen für/unter andere/n Immunsuppressiva und/oder bei Patienten mit rheumatologischen Begleiterkrankungen erwogen werden.

Cyclophosphamid ist keine Therapiealternative in der Behandlung der NMOSD; einzelne Berichte zeigen eine nicht ausreichende Wirksamkeit (Bichuetti et al. 2012).

### **I.3.7. Ungeeignete Therapien bei NMOSD**

Für Interferone, Glatiramerolide, Natalizumab, Fingolimod, Dimethylfumarat und Alemtuzumab konnten ungünstige Effekte mit Auftreten von vermehrten und auch schweren Schüben oder eine nicht ausreichende Wirksamkeit auf den Erkrankungsverlauf der NMOSD gezeigt werden (Ayzenberg et al. 2016; Azzopardi et al. 2016; Kleiter et al. 2012; Min et al. 2012; Palace et al. 2010; Papeix et al. 2007; Yamout et al. 2017).

**Empfehlung E26 (starker Konsens):** Interferone, Glatiramerolide, Natalizumab, Fingolimod, Dimethylfumarat und Alemtuzumab sollen für die Behandlung der NMOSD nicht eingesetzt werden.

### **I.3.8. Dauer der Immuntherapie bei NMOSD**

Insgesamt gibt es bis auf Einzelfallberichte keine Erfahrungen mit Absetzen von Dauertherapien bei NMOSD Patienten nach jahrelanger Schubfreiheit (Weinfurter et al. 2015).

---

<sup>21</sup> trotz ausreichend langer und ausreichend dosierter Vorbehandlung mit Rituximab oder Eculizumab.

**Empfehlung E27 (Konsens):** Die Immuntherapie sollte insbesondere bei AQP4-AK-positiver NMOSD dauerhaft fortgeführt werden unter Risiko-Nutzen-Abwägung bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit.

## II. MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen

### II.1. MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen: Diagnose, Differentialdiagnose, Prognose

#### Definition:

Immunoglobulin-G-(IgG)-Antikörper mit Spezifität für konformationelle Epitope des humanen Voll-Längen-Myelin-Oligodendrozyten-Glykoproteins (MOG-IgG) kennzeichnen - sofern im Verlauf persistierend nachweisbar -- mutmaßlich eine eigenständige Krankheitsentität. Diese nimmt bei Erwachsenen mehrheitlich einen schubförmigen und bei Kindern mehrheitlich einen monophasischen Verlauf. Das klinische und radiologische Spektrum überlappt mit dem Phänotyp der NMOSD, umfasst aber auch eine akute demyelinisierende Enzephalomyelitis (ADEM) und MS-ähnliche Erscheinungsbilder. Der krankheitstypische Liquorbefund im akuten Schub ist gekennzeichnet durch Zellzahlen bis  $> 100/\mu\text{l}$ , häufig mit Neutrophilie, sowie meist fehlende intrathekaler IgG-Synthese (oligoklonale Banden (OKB) in 10-20% der Fälle) und negativer MRZ-Reaktion (Jarius et al. 2016 und 2017). Kürzliche Befunde legen distinkte neuropathologische Merkmale der MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen auch im Vergleich zur NMOSD nahe (Höftberger et al. 2020).

#### Klinische Präsentation, Epidemiologie und Prognose:

Kardinalsymptome *bei Erwachsenen* sind die monophasische oder, häufiger, rekurrende unilaterale oder bilaterale Optikusneuritis (ON/rON) und/oder eine monophasische oder rekurrende Myelitis, Hirnstammenzephalitis sowie - seltener - multifokale ADEM-ähnliche zerebrale Symptome und enzephalitische Präsentationen mit epileptischen Anfällen. Frauen sind häufiger und im Vergleich zu Männern im Verhältnis von ca. 2:1 betroffen. Bei schubförmig verlaufender Erkrankung entwickelt ein beträchtlicher Teil der Patienten eine bleibende Behinderung, insbesondere durch visuelle und die Mobilität betreffende Schubresiduen (Cobo-Calvo et al. 2018; Jarius et al. 2016; Jurynczyk et al. 2017; Mariotto et al. 2017).

MOG-Antikörper sind bei mehr als 30% von *Kindern* mit einem ersten demyelinisierenden Ereignis nachweisbar (Hennes et al. 2017). Bei Kindern ist der klinische Phänotyp abhängig vom Alter bei Präsentation: Hauptmanifestation bei *Kindern unter 5 Jahren* ist eine ADEM mit multifokalen neurologischen Symptomen, Enzephalopathie und einem MRT charakterisiert durch große flauere Läsionen supra- und infratentoriell; auch ausgedehnte Myelonläsionen (longitudinal extensive Myelitis) sind möglich (Baumann et al. 2015 und 2016; Duignan et al. 2018; Hacoheh et al. 2018; Rostasy et al. 2012 und 2013). *Schulkinder* zeigen meist einen NMOSD-Phänotyp und *Jugendliche* eine ON. Bei einer Subgruppe von Kindern mit hohen und persistierenden MOG-Antikörpern wurden rezidivierende Verläufe (z. B. multiphasische ADEM) (Baumann et al. 2016; Waters et al. 2019), ADEM mit späterer einmaliger oder rekurrender ON (Huppke et al. 2013) oder rekurrende ON beobachtet (Hennes et al. 2017). Mehrere Studien haben gezeigt, dass MOG-Antikörper nicht mit einer MS im Kindesalter assoziiert sind (Ketelslegers et al. 2015). Insgesamt scheint die Prognose sowohl der monophasischen als auch der relapsierenden Verläufe bei Kindern günstiger zu sein als bei Erwachsenen

#### Serodiagnostik

Die Empfehlungen zum serologischen Screening auf MOG-IgG basieren auf kürzlich publizierten Vorschlägen (Jarius et al. 2018; Lopez-Chiriboga et al. 2018), die auch in die S1-Leitlinie *Lumbalpunktion und Liquordiagnostik* der DGN aufgenommen worden sind (Tumani et al. 2019).

Eine Testung von MOG-IgG im Liquor ist in der Regel nicht notwendig, da MOG-Antikörper vornehmlich extrathekal produziert werden (Jarius et al. 2016).

**Empfehlung E28 (Konsens):** Das serologische Screening auf MOG-IgG soll erfolgen bei Patienten mit Aquaporin-4 (AQP4)-IgG-negativer NMOSD, langstreckiger Myelitis (LETM), simultan bilateraler, rezidivierender oder steroidabhängiger ON, ätiologisch nicht anders zuzuordnender Hirnstammenzephalitis, Enzephalitis und möglicher ADEM.

Das serologische Screening auf MOG-IgG soll auch erfolgen bei einer nach den McDonald-Kriterien gesicherten MS, jedoch nur sofern atypische Merkmale vorliegen (z. B. im Liquor fehlender Nachweis einer intrathekalen IgG-Synthese, negative MRZ-Reaktion, ungewöhnlich hohe Zellzahl (> 50/µl), Liquorneutrophilie oder bei klinisch hoher Krankheitsaktivität trotz Langzeittherapie mit MS-Immuntherapeutika)

**Empfehlung E29 (starker Konsens):** Das serologische Screening auf MOG-IgG kann erwogen werden bei Patienten mit ON und/oder Myelitis, aber unauffälligem supratentoriellen MRT. Eine Testung soll nicht erfolgen bei einer nach den McDonald-Kriterien gesicherten MS mit typischem radiologischem Befund und typischem Liquorbefund.

**Empfehlung E30 (starker Konsens):** Die Bestimmung von MOG-IgG soll mittels eines zellbasierten Assays (Testsubstrat rekombinantes humanes Voll-Längen-MOG-Protein, Verwendung IgG-spezifischer Detektionsantikörper (H+L-spezifische Sekundärantikörper sind ungeeignet)) erfolgen. Peptidbasierte Assays, ELISA-, RIA- und Western-Blot-Tests sollen nicht mehr zum Einsatz kommen.

**Empfehlung E31 (Konsens):** Die Bestimmung von MOG-IgG sollte insbesondere bei unklarem Ergebnis (grenzwertiger Befund oder atypische Klinik) bzw. bei negativem Ergebnis und fortbestehendem Verdacht auf eine MOG-IgG-assoziierte Erkrankung in einem Zweitlabor wiederholt und validiert werden.

## II.2. Therapie bei MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen

Für die Therapie von MOG-IgG-assoziierten Syndromen liegen keine Daten aus kontrollierten Studien vor. Bei erwachsenen Patienten haben Fallserien bisher gezeigt, dass MOG-IgG-assoziierte Erkrankungsschübe auf hochdosierte Glukokortikoidgaben und bei nicht ausreichender Besserung auf eine Plasmapherese und eventuell auch Immunadsorption ansprechen (Jarius et al. 2016; Jurynczyk et al. 2017; Ramanathan et al. 2019). Zum Einsatz einer frühzeitigen Plasmapherese vor oder parallel zur hochdosierten Glukokortikoidgabe analog zur klassischen AQP4-IgG-positiven NMOSD liegen bislang keine ausreichenden Daten vor.

In der akuten Phase spricht auch die Mehrheit MOG-IgG-positiver Kinder gut auf intravenöses Methylprednisolon für drei bis fünf Tage in einer Dosis von 20-30 mg/kg/Tag an; auch bei ausgeprägter Enzephalopathie, Ataxie oder Paraplegie bessern sich die Symptome bei Kindern in der Regel rasch.

**Empfehlung E32 (Konsens):** Akute Schübe sollten mit hochdosierten intravenösen Glukokortikoiden behandelt werden. Bei unzureichendem Effekt sollte eine Plasmapherese oder Immunadsorption erwogen werden.

Die gegenwärtige Studienlage bei Erwachsenen legt nahe, dass das Rezidivrisiko ohne eine anschließende Erhaltungstherapie mit oralen Glukokortikoiden hoch ist. Rezidive traten insbesondere gegen Ende der oralen Ausschleichphase, bei Tagesdosen von 10 mg Prednison im Median und kurz nach Beendigung der oralen Behandlung sowie auch im Zusammenhang mit einer kürzeren medianen Therapiedauer (1,5 Monate versus 5 Monate) auf (Jarius et al. 2016; Jurynczyk et al. 2017; Ramanathan et al. 2019). Auch bei Kindern gibt es Hinweise, dass eine ausschleichende Steroidbehandlung das Risiko für Frührezidive vermindert (Wong et al. 2018).

**Empfehlung E33 (Konsens):** Nach akuten Schüben sollte bei bestätigter MOG-IgG-assoziiierter Erkrankung eine mehrwöchige Therapie mit oralen Glukokortikoiden in langsam ausschleichender Dosierung, auch nach Einleitung einer dauerhaften Immunsuppression, erfolgen.

In einer retrospektiven Studie unter Einschluss von mehr als 100 Kindern mit einer schubförmigen MOG-Erkrankung zeigte sich eine Reduktion der Schubrate vor allem unter monatlicher Therapie mit intravenösen Immunglobulinen (Ivlg, gefolgt von RTX, MMF und AZA). Eine Reduktion des EDSS im Verlauf wurde lediglich unter Ivlg gefunden (Hacohen et al. 2018).

Die schubprophylaktische Therapie mit Immuntherapeutika (IVIG, AZA, MTX, MMF, RTX) beeinflusste den Krankheitsverlauf bei Erwachsenen mehrheitlich positiv, wenngleich unter allen Wirkstoffen Rezidive vorkamen (Hacohen et al. 2018; Jarius et al. 2016; Ramanathan et al. 2018). Unter Therapie mit AZA traten Rezidive insbesondere vor dem erwarteten Einsetzen der Wirksamkeit auf sowie auch bei Patienten, bei denen die Therapie ohne begleitende Einnahme von Steroiden erfolgte (Jarius et al. 2016; Ramanathan et al. 2018) auf. Rezidive unter Therapie mit Rituximab setzten früh oder - wie auch bei AQP4-IgG-seropositiver NMOSD beschrieben - zum Zeitpunkt der B-Zell-Repopulation ein (Jarius et al. 2016). Eine kürzlich publizierte retrospektive Studie, die den Effekt einer Langzeit-Immuntherapie bei 125 Patienten untersuchte, berichtete eine wirksame Schubprävention für AZA, MMF und RTX, dagegen nicht für MTX, Mitoxantron und Cyclophosphamid (Cobo-Calvo et al. 2019). In einer prospektiven Beobachtungsstudie, in die 79 Patienten, die entweder eine Immuntherapie mit MMF (n=54) oder keine Immunsuppressiva erhielten (n=25), eingeschlossen wurden, erlitten nach einer medianen Beobachtungsdauer von bis zu 15 Monaten 4/54 (7,4%) bzw. 11/15 (44%) Patienten einen erneuten Schub entsprechend einer Schubratenreduktion von 86% in der MMF-Gruppe. (Li 2020).

**Empfehlung E34 (Konsens):** Bei bestätigt nachweisbaren MOG-IgG-Antikörpern im Serum sollte in Abhängigkeit vom Schweregrad eine Rezidivprophylaxe mit intravenösen Immunglobulinen (Ivlg, bei Kindern erste Wahl) oder mit Immunsuppressiva, z. B. Azathioprin (AZA), Methotrexat (MTX), Mycophenolat Mofetil (MMF) oder Rituximab (RTX) erfolgen.

Die an wenigen Patienten erhobene Datenlage zu Beta-Interferonen und Glatirameroiden deuten an, dass beide Wirkstoffe die Krankheitsaktivität nicht oder sogar ungünstig (Beta-Interferone) beeinflussen könnten (Cobo-Calvo et al. 2019; Jarius et al. 2016 und 2018; Nishiyama et al. 2017). In einer Einzelfallbeschreibung wurde eine Krankheitsexazerbation auch unter Alemtuzumab beschrieben (Wildemann et al. 2017).

**Empfehlung E35 (Konsens):** Eine Behandlung mit Glatirameracetat, Interferon-beta und Alemtuzumab sollte bei MOG-Enzephalomyelitis vermieden werden.

### III. Anhang

#### 1. Diagnostische Kriterien der NMOSD (International Panel for NMO Diagnosis (IPND), 2015) (10)

##### Diagnostische Kriterien für NMOSD mit AQP4-IgG AK:

1. mind. eines der 6 Kernsymptome (s. Kasten 1)
2. AQP4-IgG AK pos. (Untersuchung in einem zellbasierten Assay (CBA))
3. Ausschluss von Differentialdiagnosen

##### Diagnostische Kriterien für NMOSD ohne AQP4-IgG AK oder bei unbekanntem AK-Status:

1. mind. zwei der 6 Kernsymptome (s. Kasten 1) in Folge 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. 2 Lokalisationen der Kernsymptome (s.u.))
  - ○ Erfüllte MRT-Zusatzkriterien (s. Kasten 2)
2. AQP4-IgG AK negativ oder unbekannt
3. Ausschluss von Differentialdiagnosen

##### Kasten 1: Kernsymptome:

- Optikusneuritis
- akute Myelitis
- akutes Area-postrema-Syndrom (Schluckauf oder Übelkeit und Erbrechen ohne anderweitige Erklärung)
- akutes Hirnstammsyndrom
- symptomatische Narkolepsie oder akutes diencephales Syndrom mit NMOSD-typischer diencephaler MRT Läsion (periependymal 3. Ventrikel / Thalamus / Hypothalamus)
- Symptomatisches cerebrales Syndrom mit NMOSD-typischer cerebraler MRT-Läsion (konfluierend subkortikal, periependymal Seitenventrikel, Corpus callosum, kortikospinaler Trakt)

##### Kasten 2: MRT-Zusatzkriterien für NMOSD ohne AQP4-IgG AK oder bei unbekanntem AK-Status:

- akute Optikusneuritis: N. opticus in der MRT über mind. 1/2 seiner Länge T2-hyperintens oder KM-aufnehmend oder mit Beteiligung des Chiasmata 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

## 2. Studientabelle NMOSD-Immuntherapien

| Studie     | Design (Dauer)  | Vergleichsgruppe (Patientenzahlen)   | Einschlusskriterien/ Charakteristika  | Effekte auf Schübe/EDSS   | Anmerkungen  | Qualität | Ref |
|------------|---|--|---|---|--|----------|-----|
| PREVENT    | <u>Ecilizumab +/- add on immunsuppressive Therapie<sup>1</sup></u><br>- Phase III<br>- primärer Endpunkt: Auftreten eines Schubs; Time to event Design (Ziel 24 Patienten mit Schub)<br>- OLE nach Schub / Ende der Hauptstudie | - 143 AQP4-Ak positive NMOSD <sup>2</sup> Patienten<br>- 2:1 Randomisierung: Ecilizumab 96 Plazebo 47  | AQP4-Ak positive NMOSD <sup>1,2</sup> , mind. 18 Jahre<br>2 Schübe in letzten 12 Monaten oder 3 in letzten 24 Monaten davon 1 im letzten Jahr; EDSS ≤ 7.0 | <u>Schübe:</u><br>Ecilizumab: 3/96 (3%)<br>Plazebo: 20/47 (43%) (p<0,001)<br><br>Kein sign. Effekt auf mittleren EDSS                           | frühzeitig gestoppt nach 23 Schubereignissen. 24% ohne zusätzliche immunsuppressive Therapie; 32% ≥ 3 Monate zuvor mit Rituximab behandelt; 1 Todesfall bei einem Patienten mit Ecilizumab (pulmonal bei Empyem)         | +++      | (1) |
| N-MOmentum | <u>Inebilizumab Monotherapie</u><br>- Phase III <sup>3</sup><br>- primärer Endpunkt: Auftreten eines Schubs; Time to event Design (Ziel 67 Schübe)<br>- OLE nach Schub / Ende der Hauptstudie                                   | - 230 NMOSD Patienten:<br>212 AQP4-Ak positiv <sup>4</sup><br>18 AQP4-AK negativ<br>- 3:1 Randomisierung: Inebilizumab 174 (161 AQP4-Ak pos.) Plazebo 56 (52 AQP4-Ak pos.) | AQP4-Ak positive und negative NMOSD, mind. 18 Jahre<br>1 Schub in letzten 12 Monaten oder 2 in letzten 24 Monaten, EDSS ≤ 8.0                             | <u>Schübe:</u><br>Inebilizumab 21/174 (12%) Plazebo 22/56 (39%) (p<0,0001)<br><br>signifikant seltener EDSS-Verschlechterung unter Inebilizumab | frühzeitig gestoppt nach 43 Schubereignissen; fast alle Patienten hatten immunsuppressive Vortherapie; 2 Todesfälle in der offenen Verlängerungsphase (respiratorische Insuffizienz, unklare neue große Läsion cerebral) | +++      | (2) |
| SAkuraSky  | <u>Satralizumab add on immunsuppressive Therapie<sup>5</sup></u><br>- Phase III<br>- primärer Endpunkt: Auftreten eines Schubs; Time to event Design (Ziel 26 Schübe)<br>- OLE nach Schub / Ende der Hauptstudie                | - 83 NMOSD Patienten:<br>55 AQP4-Ak positiv<br>28 AQP4-AK negativ <sup>6</sup><br>- 1:1 Randomisierung Satralizumab 41 (27 AQP4-Ak pos.) Plazebo 42 (28 AQP4-Ak pos.)      | AQP4-Ak positive und negative (<30%) NMOSD Alter 12 bis 74 Jahre<br>2 Schübe in letzten 24 Monaten einer davon im letzten Jahr<br>EDSS 0-6.5              | <u>Schübe:</u><br>Satralizumab 8/41 (20%)<br>Plazebo 18/42 (43%)<br><br>Kein sign. Effekt auf mittleren EDSS                                    | Die Effekte auf die Schübe waren bei Betrachtung der Subgruppe AQP4-Ak negativen Patienten nicht signifikant, allerdings sind die Gruppengrößen zu klein um eine eindeutige Aussage zu treffen                           | +++      | (3) |

|            |   |  |  |   |   |     |     |
|------------|---|--|--|---|---|-----|-----|
| SAkuraStar | <u>Satralizumab Monotherapie</u> <sup>7</sup><br>- Phase III<br>- primärer Endpunkt: Auftreten eines Schubs; Time to event Design (Ziel 44 Schübe)<br>- OLE nach Schub / Ende der Hauptstudie             | - 95 NMOSD Patienten:<br>64 AQP4-Ak positiv<br>31 AQP4-AK negativ <sup>8</sup><br>- 2:1 Randomisierung Satralizumab 63 (41 AQP4-Ak pos.)<br>Plazebo 32 (23 AQP4-Ak pos.) | AQP4-Ak positive und negative (<30%) NMOSD Alter 18 bis 74 Jahre mind. 1 Schub in letzten 12 Monaten EDSS 0-6.5  | <u>Schübe:</u><br>Satralizumab 19/63 (30%)<br>Plazebo 16/32 (50%) (p=0,018)<br><br>Kein sign. Effekt auf mittleren EDSS   | Die Effekte auf die Schübe waren bei Betrachtung der Subgruppe AQP4-Ak negativen Patienten nicht signifikant, allerdings sind die Gruppengrößen zu klein um eine eindeutige Aussage zu treffen  | +++ | (4) |
| RIN-1      | <u>Rituximab Monotherapie</u> <sup>9</sup><br>- Phase II/III<br>- primärer Endpunkt: Auftreten eines Schubs Time to event Design in 72 Wochen (Ziel 13 Schübe)<br>- OLE nach Schub / Ende der Hauptstudie | - 38 AQP4-Ak positiv NMOSD Patienten<br>- 1:1 Randomisierung Rituximab 19<br>Plazebo 19  | AQP4-Ak positive NMOSD <sup>10</sup> mit ON oder Myelitis in der Vergangenheit, orale Steroidtherapie (5-30 mg) erlaubt Alter 16 bis 80 Jahre EDSS ≤ 7.0 | <u>Schübe:</u><br>Rituximab: 0<br>Plazebo 7 (37%) (p=0,0058)<br><br>Kein sign. Effekt auf mittleren EDSS  | Insgesamt wurden nur wenig und nur AQP4-AK positive Patienten in die Studie eingeschlossen und die Studie wurde nur in Japan durchgeführt; die Schübe wurden nicht durch ein unabhängiges Komitee bestätigt; es traten nur wenige Schübe in der Studie auf              | ++  | (5) |
| Tango      | <u>Tocilizumab versus Azathioprin</u> <sup>11</sup><br>Phase II<br>- primärer Endpunkt: Zeit bis zum Auftreten eines Schubs in 60 Wochen (Ziel 30 Schübe)   | 118 NMOSD Patienten<br>- 1:1 Randomisierung Tocilizumab 59 (50 AQP4-AK pos)<br>Azathioprin 59 (53 AQP4-Ak pos)   | AQP4-Ak positive und negative NMOSD <sup>12</sup> Alter ≥18 Jahre EDSS ≤ 7.5   | <u>Schubrisiko sign. niedriger</u> für Tocilizumab als für Azathioprin (HR 0.274 (95% CI 0.123–0.607); p=0.0006)<br><br>sign. weniger EDSS Progression unter Tocilizumab versus Azathioprin | offene Behandlung, nicht verblindet;<br>Kein sig. Effekt bei AQP4-AK neg. NMOSD allerdings sind die Gruppengrößen zu klein um eine eindeutige Aussage zu treffen;<br>Patienten mit zusätzlichen Autoimmunerkrankungen profitierten mehr von Tocilizumab als Azathioprin | +   | (6) |

|  |   |   |  |   |   |   |     |
|--|---|---|--|---|---|---|-----|
|  | <u>Rituximab versus Azathioprin</u><br>Phase II/III<br>- primärer Endpunkt: Schubrate in beiden Gruppen nach 12 Monaten | 86 NMOSD Patienten,<br>33 AQP4-Ak positiv<br>- 1:1 Randomisierung<br>68 verblieben bis zum Ende in der Studie<br>Rituximab 33 (13 AQP4-AK pos)<br>Azathioprin 35 (20 AQP4-Ak pos) | AQP4-Ak positive und negative NMOSD<br>Alter 18 bis 50 Jahre<br>EDSS ≤ 7.0 | <u>Schubratenreduktion</u><br>Rituximab: 1.30 auf 0.21<br>Azathioprin: 1 auf 0.51<br>Gruppenvergleich (p=0,022)<br><br>sign. Reduktion des mittleren EDSS in beiden Gruppen | monozentrische, offene, randomisierte Studie; nicht verblindet, nicht Rater blindet | + | (7) |
|--|---|---|--|---|---|---|-----|

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

Prevent: <sup>1</sup> Plazebo-kontrolliert für jeden Patienten bis zum Auftreten eines Schubes oder bis 24 Patienten einen Schub haben, Studie wurde beendet nachdem 23 Patienten einen Schub hatten mit offener Extension danach; in der Studie wurden Schübe durch ein unabhängiges Komitee bestätigt, dieses wurde während der laufenden Studie eingeführt, nachdem bereits 88 Patienten eingeschlossen waren; Azathioprin, Mycophenolat Mofetil oder andere +/- orale Steroide max 20mg, Rituximab bis ≥ 3 Monate vor Studieneinschluss; <sup>2</sup>Wingerchuk 2006/2007 Kriterien;

N-Momentum: <sup>3</sup> Plazebo-kontrolliert für jeden Patienten bis zum Auftreten eines Schubes oder bis zu einer Behandlungsdauer von 197 Tagen, die Studie wurde vorzeitig beendet aufgrund des klaren Behandlungsvorteils. <sup>4</sup>Wingerchuk 2006 (AQP4-Ak negative Patienten) /2007 Kriterien

SakuraSky: <sup>5</sup> Plazebo-kontrolliert für jeden Patienten bis zum Auftreten eines Schubes oder nach Ende der Hauptstudie (nach 26 Protokoll definierten Schüben); Azathioprin, Mycophenolat Mofetil +/- orale Steroide max 15mg, Rituximab bis ≥ 6 Monate vor Studieneinschluss. <sup>6</sup>Wingerchuk 2006 (AQP4-Ak negative Patienten) /2007 Kriterien

SakuraStar: <sup>7</sup> Plazebo-kontrolliert für jeden Patienten bis zum Auftreten eines Schubes oder nach Ende der Hauptstudie (nach 44 Protokoll definierten Schüben, während der Studie modifiziert: Ende 1.5 Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten); die Studie wurde nach 1.5. Jahren beendet und ging in eine offene Extension über; Rituximab bis ≥ 6 Monate vor Studieneinschluss. <sup>8</sup>Wingerchuk 2006 (AQP4-Ak negative Patienten) /2007 Kriterien

RIN-1: <sup>9</sup> Plazebo-kontrolliert für jeden Patienten bis zum Auftreten eines Schubes oder nach Ende der Hauptstudie (nach 13 Schüben); Rituximab: 375mg/m<sup>2</sup> wöchentlich für 4 Wochen, danach 2 x 1g alle 6 Monate; orale Steroide bis 30 mg erlaubt, Stratifizierung nach Dosis in 3 Gruppen, fixe Dosierung der Steroide in den ersten 8 Wochen, dann langsame Reduktion; <sup>10</sup> einschließlich AQP4-Ak negative Patienten, die zu einem früheren Zeitpunkt positiv auf AQP4-AK waren;

Tango: <sup>11</sup> während Eindosierung 3-6 Monate begleitende Immunsuppression erlaubt; <sup>12</sup>Wingerchuk 2015 Kriterien

## Referenzen

- 1) Pittock S J, Berthele A, Fujihara K et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. N Engl J Med, 2019. 381(7):614-625.
- 2) Cree B A , Bennett J L, Kim HJ et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised Plazebo-controlled phase 2/3 trial. Lancet, 2019. 394(10206):1352-1363.
- 3) Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder N Engl J Med, 2019. 381(22):2114-2124
- 4) Traboulsee A, Greenberg B M, Bennett J L et al. Safety and Efficacy of Satralizumab Monotherapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Randomised, Double-Blind, Multicentre, Plazebo-Controlled Phase 3 Trial. Lancet Neurol, 2020. 19(5):402-412.
- 5) Tahara M, Oeda T, Okada K et al. Safety and Efficacy of Rituximab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (RIN-1 Study): A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Plazebo-Controlled Trial. Lancet Neurol, 2020. 19(4):298-306
- 6) 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(5):391-401
- 7) Nikoo Z, Badihian S, Shaygannejad V et al. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. J Neurol, 2017. 264(9):2003-2009

### 3. Indikationsübersicht MOG-IgG-Testung

Empfohlene Indikationen zur Testung auf MOG-IgG bei Patienten<sup>#</sup> mit akut demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS und vermuteter Autoimmunpathogenese (nach *Jarius et al.* 2018).

1. Monophasische oder rezidivierende akute Optikusneuritis, Myelitis, Hirnstammenzephalitis, oder Enzephalitis, oder jedwede Kombination dieser Syndrome,  
*und*
2. radiologische oder - nur bei Patienten mit Optikusneuritis - elektrophysiologische (VEP) Befunde, die mit einer demyelinisierenden Erkrankung des ZNS vereinbar sind,  
*und*
3. mindestens einer der folgenden Befunde:  
*MRT*
  - a. Longitudinal extensive Rückenmarksläsion (≥3 WKS, zusammenhängend) im MRT (sog. LETM)<sup>a, b</sup>
  - b. Longitudinal ausgedehnte Rückenmarksatrophie (≥3 WKS, zusammenhängend) im MRT bei Patienten mit einem Ereignis in der Vorgeschichte, das mit einer akuten Myelitis vereinbar ist
  - c. Conus medullaris-Läsion, insbesondere wenn sie zu Beginn vorhanden ist<sup>c</sup>
  - d. Longitudinal ausgedehnte Läsion des Sehnerven (z. B. >1/2 der Länge zwischen Sehnervkopf und Chiasma, T2 oder T1 / Gd)<sup>d</sup>
  - e. Periophtisches Gd-Enhancement während akuter ON<sup>e</sup>
  - f. Normales supratentoriales MRT bei Patienten mit akuter ON und/oder Myelitis und/oder Hirnstammenzephalitis
  - g. Hirn-MRT zeigt Läsionen, aber keine periventrikuläre Läsion, die ovoid/rund ist oder mit einer inferioren Temporallappenläsion assoziiert ist, keine Dawson-Finger-artige Läsion und keine juxtakortikale U-Faser-Läsion (Matthews-Jurynczyk-Kriterien<sup>f</sup>)
  - h. Große, konfluierende T2-Läsion, auf ADEM hinweisend*Fundoskopie*
  - i. Prominente(s) Papillenödem/Papillitis bei akuter ON*CSF*
  - j. Neutrophile CSF-Pleozytose<sup>g</sup> oder Zellzahl im Liquor >50/μl<sup>h</sup>
  - k. Fehlen von liquorspezifischen OKBs, egal ob bei Erst- oder Repunktion<sup>i</sup> (gilt nur für kontinentaleuropäische Patienten)*Histopathologie*
  - l. Primäre Demyelinisierung mit intraläsionalen Komplement- und IgG-Ablagerungen
  - m. Frühere Diagnose einer „Pattern II MS“<sup>j</sup>*Klinische Präsentation*
  - n. Simultane bilaterale akute ON
  - o. Ungewöhnlich hohe Schubfrequenz, oder Erkrankung hauptsächlich durch rekurrende ON gekennzeichnet
  - p. Besonders schweres Visusdefizit/Erblindung in einem oder beiden Augen während oder nach akutem Schub
  - q. Besonders schwere oder häufige Episoden von akuter Myelitis oder Hirnstammenzephalitis
  - r. Persistierende Sphinkter- und/oder Erektionsstörung nach Myelitis
  - s. Patienten, bei denen die Diagnose einer „ADEM“, „rezidivierenden ADEM“, „multiphasischen ADEM“ oder „ADEM-ON“ gestellt wurde
  - t. Akute respiratorische Insuffizienz, Bewusstseinsstörung, Verhaltensänderungen oder epileptische Anfälle (radiologische Anzeichen einer Demyelinisierung erforderlich!)
  - u. Erkrankungsbeginn innerhalb von 4 Tagen bis etwa 4 Wochen nach einer Impfung
  - v. Ätiologisch unklare, therapierefraktäre persistierende Übelkeit mit Erbrechen oder hartnäckiger Schluckauf (kompatibel mit Area-postrema-Syndrom)<sup>a</sup>
  - w. Gleichzeitiges Vorliegen von Teratom oder NMDAR-Enzephalitis (niedrige Evidenz<sup>k</sup>)*Ansprechen auf Immuntherapie*
  - x. Häufiges Wiederaufflammen der Schubsymptome nach Ende der IVMP-Therapie oder steroidabhängige Symptome<sup>l</sup> (einschließlich CRION)
  - y. Deutliche Zunahme der Schubrate nach Behandlung mit IFN-beta oder Natalizumab bei Patienten mit (vermuteter) MS (niedrige Evidenz)

<sup>#</sup> N.b.: Die folgenden Empfehlungen sind in erster Linie für Erwachsene und Jugendliche gedacht. Die Indikationsstellung für eine MOG-IgG-Testung bei Kleinkindern kann weniger streng erfolgen als bei Erwachsenen, da MOG-EM bei kleinen Kindern mit erworbenen demyelinisierenden Erkrankungen (bis zu 70%; abnehmende Frequenz mit zunehmendem Alter) signifikant häufiger auftritt als bei Erwachsenen (<1% in westlichen Ländern; wahrscheinlich <5% in Japan und anderen asiatischen Ländern aufgrund der generell niedrigeren MS-Prävalenz) und die in der Einleitung beschriebenen Risiken eines Screenings auf MOG-IgG in dieser Altersgruppe in der Folge von geringerer Relevanz sind.

Abkürzungen: ADEM = akute disseminierte Enzephalomyelitis; ADEM-ON = ADEM mit rekurrender ON; AQP4 = Aquaporin-4; CNS = Zentralnervensystem; CRION = chronische rezidivierende entzündliche Optikusneuropathie; CSF = Cerebrospinalflüssigkeit; EM = Enzephalomyelitis; Gd = Gadolinium; IA = Immunadsorption; IgG = Immunglobulin G; IVMP = intravenöses Methylprednisolon; LETM = longitudinal extensive transverse Myelitis; MOG = Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein; MRT = Magnetresonanztomographie; MS = Multiple Sklerose; NMDAR = N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor; NMO = Neuromyelitis optica; OKB = oligoklonale IgG-Banden; ON = Optikusneuritis; PEX = Plasmaaustausch; RRMS = schubförmig remittierende MS; VEP = visuell evozierte Potentiale; WKS = Wirbelkörpersegmente.

## Tabellenverzeichnis

|  |     |
|--|-----|
| Studientabelle Methylprednisolon.....                    | 34  |
| Übersicht Jahrestherapiekosten MS-Immuntherapeutika..... | 67  |
| Studientabelle Beta-Interferone.....                     | 68  |
| Studientabelle Glatirameroide.....                       | 71  |
| Studientabelle Dimethylfumarat.....                      | 75  |
| Studientabelle Teriflunomid.....                         | 76  |
| Studientabelle S1P-Rezeptor-Modulatoren.....             | 79  |
| Studientabelle Cladribin.....                            | 83  |
| Studientabelle Natalizumab.....                          | 86  |
| Studientabelle Ocrelizumab/Ofatumumab/Rituximab.....     | 89  |
| Studientabelle Alemtuzumab.....                          | 94  |
| Standardisierte Checkliste zur MS-Symptomabfrage.....    | 136 |
| Studientabelle NMOSD-Immuntherapien.....                 | 152 |
| Indikationsübersicht MOG-IgG-Testung.....                | 156 |

Konsultationsfassung

## Literatur

### A Multiple Sklerose: Diagnose – Schubtherapie – Immuntherapie

#### I. Diagnose, Differentialdiagnose, Prognose

- Becker J, Geffken M, Diehl R R. Choosing wisely? Multiple sclerosis and laboratory screening for autoimmune differential diagnoses. *Neurology International Open*, 2017. 1: E256-26.
- Bergamaschi R. Prognosis of multiple sclerosis: clinical factors predicting the late evolution for an early treatment decision. *Expert Rev Neurotherapeutics*, 2006. 6(3): 357-654.
- Browne P, Chandraratna D, Angood C et al. Atlas of multiple sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. *Neurology*, 2014. 83(11): 1022-1024.
- Bsteh G, Ehling R, Lutterotti A et al. Long term clinical prognostic factors in relapsing-remitting multiple sclerosis: Insights from a 10-year observational study. *PLoS One*, 2016. 11(7):e0158978.
- Chung K K, Altmann D, Barkhof F et al. A 30-year clinical and magnetic resonance imaging observational study of multiple sclerosis and clinically isolated syndromes. *Ann Neurol*, 2020. 87(1):63-74.
- Confavreux C, Aimard G, Devic M. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain*, 1980. 103: 281–300.
- Cree B A C, Gourraud P-A, Oksenberg J R et al. Long-Term Evolution of Multiple Sclerosis Disability in the Treatment Era. *Ann Neurol*, 2016. 80: 499–510.
- Daltrozzo T, Hapfelmeier A, Donnachie E et al. A systematic assessment of prevalence, incidence and regional distribution of multiple sclerosis in Bavaria from 2006 to 2015. *Front Neurol*, 2018. 8:871.
- European Medicines Agency (2015). Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of Multiple Sclerosis. URL:[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/03/WC500185161.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500185161.pdf) (zuletzt abgerufen am 06.02.2019)
- GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. Global, regional, and national burdens of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*, 2019. [Epub ahead of print]
- Hein T, Hopfenmüller W. Hochrechnung der Zahl an Multiple Sklerose erkrankter Patienten in Deutschland. *Nervenarzt*, 2000. 71, pages288–294(2000).
- 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.
- Holstiege J, Steffen A, Goffrier B et al. Epidemiologie der Multiplen Sklerose – eine populationsbasierte deutschlandweite Studie. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 17/09. Berlin, 2017. URL: <http://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datumsortiert/?tab=6&uid=86> (zuletzt abgerufen am 06.02.2019)
- Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose. KKNMS-Qualitätshandbuch MS / NMOSD, Januar 2020. <https://www.kompetenznetz-multipler-sklerose.de/fachinformationen/qualitaetshandbuch/>
- Le M, Malpas C, Sharmin S, et al. Disability outcomes of early cerebellar and brainstem symptoms in multiple sclerosis [published online ahead of print, 2020 Jun 15]. *Mult Scler*. 2020
- 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): 907-911.
- 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): 278-286.
- Lukas C, Sailer M. Magnetresonanztomografie bei Patienten mit Multipler Sklerose: Relevanz in der Diagnose und Verlaufsbeurteilung. *Klin Neurophysiol*, 2015. 46: 111–122.
- Malpas C B, Manouchehrinia A, Sharmin S, et al. Early clinical markers of aggressive multiple sclerosis. *Brain*, 2020. 143(5):1400-1413.
- Miller D H, Weinshenker B G, Filippi M et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler*, 2008. 14: 1157-1174.

- Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian, A et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology*, 2009. 72(9): 800-805.
- Plantone D, De Angelis F, Doshi A et al. Secondary Progressive Multiple Sclerosis: Definition and Measurement. *CNS Drugs*, 2016. 30(6): 517-26.
- Rovira À, Wattjes M P, Tintoré M et al. on behalf of the MAGNIMS study group. MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—clinical implementation in the diagnostic process. *Nat Rev Neurol*, 2015. 11: 471–482.
- Solomon A J, Bourdette D N, Cross A H. The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis: a multicenter study. *Neurology*, 2015. 87 (13): 1393–1399.
- 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.
- Tintore M, Arambide G, Otero-Romero S et al. The long-term outcomes of CIS patients in the Barcelona inception cohort: Looking back to recognize aggressive MS. *Mult Scler*, 2019. 1352458519877810. [Epub ahead of print]
- Tintore M, Rovira À, Río J et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain*, 2015. 138(Pt 7): 1863-1874.
- Tumani H, Petereit H.-F. S1-Leitlinie Lumbalpunktion und Liquordiagnostik. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. <https://www.dgn.org/leitlinien/3807-II-030-141-lumbalpunktion-und-liquordiagnostik-2019> (zuletzt abgerufen am 02.03.2020)
- Weinshenker B G, Bass B, Rice G P A et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study: I. Clinical course and disability. *Brain*, 1989. 112: 133–146.

## II. Schubtherapie

- Beck R W, Cleary P A, Anderson M M, Jr. et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. *N Engl J Med*, 1992. 326(9):581-588.
- 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):1764-1769.
- Beck R W. The optic neuritis treatment trial: three-year follow-up results. *Arch Ophthalmol*, 1995. 113(2):136-137.
- Burton JM, O'Connor P W, Hohol M et al. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. (3):CD006921.
- Citterio A, La Mantia L, Ciucci G et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Reviews*, 2000. Update 2013. (4):CD001331.
- Correia I, Ribeiro J J, Isidoro L et al. Plasma exchange in severe acute relapses of multiple sclerosis - Results from a Portuguese cohort. *Mult Scler Relat Disord*, 2018. 19:148-152.
- 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. *Der Nervenarzt*, 2001. 72(8):577-589.
- Kaplan A. Complications of apheresis. *Semin Dial*, 2012. 25(2):152-158.
- 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):143-146.
- Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose. KKNMS-Qualitätshandbuch MS / NMOSD, Januar 2020. <https://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/fachinformationen/qualitaetshandbuch/>
- 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 Neurol*, 2015. 386(9997):974-981.

- Liu S, Liu X, Chen S, et al. Oral versus intravenous methylprednisolone for the treatment of multiple sclerosis relapses: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, 2017. 12(11): e0188644.
- Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group, Wiendl H, Toyka K V et al. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *J Neurol*, 2008. 255(10):1449-1463.
- 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):677-680.
- The Optic Neuritis Study Group. Visual function 5 years after optic neuritis: experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol*, 1997. 115(12):1545-1552.
- 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):108-115.
- 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):1143-1149.
- 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):878-886.

### III. Immuntherapie, Behandlungsschema und Therapieentscheidungen

- Bates D. Treatment effects of immunomodulatory therapies at different stages of multiple sclerosis in short-term trials. *Neurology* 76, 2011. 76(1 Suppl 1):S14-25.
- 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): 1017–1027.
- 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.
- Hawker K, O'Connor P, Freedman MS 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.
- 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.
- Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose. KKNMS-Qualitätshandbuch MS / NMOSD, Januar 2020. <https://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/fachinformationen/qualitaetshandbuch/>
- Lebrun C. Radiologically isolated syndrome: a 10-year follow-up study to identify factors predicting a clinical event. *ECTRIMS Online Library*, 2019. Abstract 97.
- 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): 237-241.
- 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):274-281.
- Pawelec, G. Immunosenescence and cancer. *Biogerontology*, 2017. 18(4):717-721.
- Tintore M, Rovira A, Rio J et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain*, 2015. 138(Pt 7):1863-74.
- Thompson A J, Baranzini S E, Geurts J et al. Multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 2018. 391(10130):1622-1636.
- 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.

## **Appendix Begriffsdefinitionen**

- Berlin J A, Glasser S C, Ellenberg S S. Adverse event detection in drug development: recommendations and obligations beyond phase 3. *Am J Public Health*, 2008. 98:1366–1371.
- Cree B A, Bennett J L, Sheehan M et al. Placebo-controlled study in neuromyelitis optica-Ethical and design considerations. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*, 2016. 22:862–872.
- Cutter G R, Baier M L, Rudick R A et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain*, 1999. 122 ( Pt 5):871–882.
- Havrdova E, Galetta S, Stefoski D et al. Freedom from disease activity in multiple sclerosis. *Neurology* 2010. 74. Suppl 3:S3-7.
- Kalincik T, Cutter G, Spelman T et al.: Defining reliable disability outcomes in multiple sclerosis. *Brain*, 2015. 138:3287–3298.
- Kappos L, De Stefano N, Freedman M S et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of “no evidence of disease activity” (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*, 2016. 22:1297–1305.
- Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose. KKNMS-Qualitätshandbuch MS / NMOSD, Januar 2020. <https://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/fachinformationen/qualitaetshandbuch/>
- Kurtzke J F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 1983. 33:1444–1452.
- Ontaneda D, Fox RJ, Chataway J. Clinical trials in progressive multiple sclerosis: lessons learned and future perspectives. *Lancet Neurol*, 2015. 14:208–223.
- Riazi A, Hobart JC, Lamping D L et al. Using the SF-36 measure to compare the health impact of multiple sclerosis and Parkinson’s disease with normal population health profiles. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003. 74:710–714.
- Rocca M A, Comi G, Filippi M. The Role of T1-Weighted Derived Measures of Neurodegeneration for Assessing Disability Progression in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*, 2017. 8:433.
- Rotstein D L, Healy B C, Malik M T et al. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol*, 2015. 72(2):152-8.
- Schäffler N, Schönberg P, Stephan J et al. Comparison of patient-reported outcome measures in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2013, 128:114–121.
- van Munster C E P, Uitdehaag B M J. Outcome Measures in Clinical Trials for Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*, 2017. 31:217–236.
- Weinshenker B G, Baron G, Behne J M et al. Challenges and opportunities in designing clinical trials for neuromyelitis optica. *Neurology*, 2015. 84:1805–1815.
- Wiendl H, Meuth S G. Pharmacological Approaches to Delaying Disability Progression in Patients with Multiple Sclerosis. *Drugs*, 2015. 75:947–977.

## **B Immuntherapeutika**

### **I. Beta-Interferone**

- Bermel R A, Weinstock-Gutmann B, Bourdette D et al. Intramuscular Interferon Beta-1a Therapy in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A 15-Year Follow-up Study. *Multiple Sclerosis*, 2010. 16(5):588–96.
- Burks J, Thomas M, Xiaolan Y. Adherence to Disease-Modifying Therapies and Its Impact on Relapse, Health Resource Utilization, and Costs among Patients with Multiple Sclerosis. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2017. 9:251-260.
- Calabresi P A, Kieseier B C, Arnold D L, et al. Pegylated interferon  $\beta$ -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol*. 2014 Jul;13(7):657-65.
- Clerico, M. et al. 2010. Recombinant Interferon Beta or Glatiramer Acetate for Delaying Conversion of the First Demyelinating Event to Multiple Sclerosis. *Cochrane Databasy System Rev*, 2008. (2):2008–10.
- Cohen J, Barhof F, Comi G et al. 2010. Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*, 2010. 362(5):402–15.
- Dobson R, Richard A R, Turner B et al. Assessing Treatment Response to Interferon-Beta: Is There a Role for MRI? *Neurology*, 2014. 82(3):248–54.
- Filippini G, Clerico M, Beiki O et al. Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of Multiple Sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 4(4):CD012200.
- Freedman M S. Dose Response to Interferon Therapy in Multiple Sclerosis: An Evaluation of the Evidence. *Curr Med Resh Opin*, 2009. 25(3):547–57.
- Giovannoni G Southam E, Waubant E. Systematic Review of Disease-Modifying Therapies to Assess Unmet Needs in Multiple Sclerosis: Tolerability and Adherence. *MultScler*, 2012. 18(7):932–46.
- Goodin D S, Traousee A, Knappertz V et al. 2012. Relationship between Early Clinical Characteristics and Long Term Disability Outcomes: 16 Year Cohort Study (Follow-up) of the Pivotal Interferon  $\beta$ -1b Trial in Multiple Sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012. 83(3):282–87.
- Hauser S L, Bar-Or A, Comi G et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*, 2017. 376(3):221–34.
- IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Neurology*. 1993 Apr;43(4):655-61.
- Kappos L, Kuhle J, Multanen J et al. Factors Influencing Long-Term Outcomes in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: PRISMS-15. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015. 86(11):1202–7.
- La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M et al. Interferons-Beta versus Glatiramer Acetate for Relapsing- Remitting Multiple Sclerosis (Review). *Cochrane Database SystRev*, 2014. (7):CD009333.
- La Mantia L, Vacchi L, Ebers, G et al. Interferon Beta for Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 1:CD005181.
- Palé L A, Caballero J L, Buxareu B S et al. Systematic Review of Depression in Patients with Multiple Sclerosis and Its Relationship to Interferon $\beta$  Treatment. *MultScler RelatDisord*, 2017. 17:138-143.
- Reder A, Oger J, Kappos L et al. Short-Term and Long-Term Safety and Tolerability of Interferon  $\beta$ -1b in Multiple Sclerosis. *Multi Scler RelDisorders*, 2014. 3(3):294–302.
- Rice G P A, Incorvaia B, Munari L et al. Interferon in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001. 7(6):e00696.
- Río J, Luis J. Short-Term Suboptimal Response Criteria for Predicting Long-Term Non-Response to First-Line Disease Modifying Therapies in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Neurol Sci*, 2016. 361:158–67.
- Rojas J, Romano A, Ciapponi L et al. Interferon Beta for Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010. CD006643

- 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 J*, 2016. 22(6):801–9.
- Vermersch P, Czonkowska A, Grimaldi L et al. Teriflunomide versus Subcutaneous Interferon Beta-1a in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis: A Randomised, Controlled Phase 3 Trial. *Mult Scler J*, 2014. 20(6):705–16.
- Zhang J, Shi S, Zhang Y et al. Alemtuzumab versus Interferon Beta 1a for Relapsing- Remitting Multiple Sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. (11):10–13.

## II. Glatiramerotide

- Cadavid D, Wolanski L J, Skurnick J et al. Efficacy of treatment of MS with IFN $\beta$ -1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology*, 2009. 72:1976–1983.
- Calabrese M, Bernardi V, Atzori M et al. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *MultScler J*, 2010. 18:418–424.
- Cohen J, Belava A, Selmaj K et al. Equivalence of Generic Glatiramer Acetate in Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*, 2015. 72:1433–1441.
- Comi G, Martinelli V, Rodheger M et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2009. 374:1503–1511.
- Comi G, Martinelli V, Rodheger M et al. Effects of early treatment with glatiramer acetate in patients with clinically isolated syndrome. *Mult SclerJ*, 2012. 19:1074–1083.
- Hansen K, Schüssel K, Kieble M et al. Adherence to Disease Modifying Drugs among Patients with Multiple Sclerosis in Germany: A Retrospective Cohort Study. *PLoS One*, 2015. 10:e133279.
- Herbstritt S, Langer-Gould A, Rochhoff M et al. Glatiramer acetate during early pregnancy: A prospective cohort study. *MultScler J*, 2016. 22:810-816.
- Johnson K P, Brooks B R, Cohen J A et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*, 1995. 45:1268–1276.
- Johnson K P, Brooks B R, Ford C C et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. *Mult Scler J I*, 2000. 6:255–266.
- Kahn O, Rieckmann P, Boyko A et al. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing–remitting multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 2013. 73:705–713.
- Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose. KKNMS-Qualitätshandbuch MS / NMOSD, Januar 2020. <https://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/fachinformationen/qualitaetshandbuch/>
- La Mantia L, Di Pietrantonj, Rovaris M et al. Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis (Review). *Cochrane Database Syst Rev*, 2016.11:CD009333.
- Mikol D D, Barkhof F, Chang P et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif versus Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD) study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol*, 2008. 7:903–914.
- O'Connor P, Filippi M, Arnason B et al. 250  $\mu$ g or 500  $\mu$ g interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol*, 2009. 8:889–897.
- Poser C M, Paty D W, Scheinberg L et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocol. *Ann Neurol*, 1983. 13:227–231.
- Sandberg-Wollheim M, Neudorfer O, Grinspan A et al. Pregnancy outcomes from the branded glatiramer acetate pregnancy database. *International Journal of MS Care*, 2018. 20:9-14.
- Weinstock-Guttman B, Nair K V, Glajch J L et al. Two decades of glatiramer acetate: From initial discovery to the current development of genetics. *J Neurol Sci*, 2017. 376:255-259.
- Wolinsky J S, Narayana P, O'Conner P et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol*, 2007. 61:14–24.

### III. Dimethylfumarat

- Fox R J, Miller D H, Phillips J T, Hutchinson M et al. CONFIRM Study Investigators (2012) Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012. 367(12):1087-97. Erratum in: *N Engl J Med*, 2012. 367(17):1673.
- Gold R, Arnold D L, Bar-Or A et al. Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: Interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. *Mult Scler*, 2017.23(2): 253–265.
- Gold R, Kappos L, Arnold D L et al. DEFINE Study Investigators (2012) Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2012. 367(12):1098-107. Erratum in: *N Engl J Med*, 2012.367(24):2362.
- Hutchinson M, Fox R J, Havrdova E et al. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. *Curr Med Res Opin*, 2014. 30(4):613-27.
- Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose. KKNMS-Qualitätshandbuch MS / NMOSD, Januar 2020. <https://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/fachinformationen/qualitaetshandbuch/>
- Linker R A, Lee D H, Ryan S et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain*, 2011.134(Pt 3):678-92.
- Mehta D, Miller C, Arnold D L et al. Effect of dimethyl fumarate on lymphocytes in RRMS: Implications for clinical practice. *Neurology*, 2019. 92(15):e1724-e1738.
- Naismith R T, Wolinsky J S, Wundes A et al. Diroximel fumarate (DRF) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Interim safety and efficacy results from the phase 3 EVOLVE-MS-1 study. *Mult Scler*, 2019. 1352458519881761. [Epub ahead of print]
- Naismith RT, Wundes A, Ziemssen T et al. Diroximel Fumarate Demonstrates an Improved Gastrointestinal Tolerability Profile Compared with Dimethyl Fumarate in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Results from the Randomized, Double-Blind, Phase III EVOLVE-MS-2 Study. *CNS Drugs*, 2020.34(2):185-196.
- Schimrigk S, Brune N, Hellwig K et al. Oral fumaric acid esters for the treatment of active multiple sclerosis: an open-label, baseline-controlled pilot study. *Eur J Neurol*, 2006. 13(6):604-10.
- Viglietta V, Miller D, Bar-Or A et al. Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis: integrated analysis of the phase 3 trials. *Ann Clin Transl Neurol*, 2015. 2(2):103-18.
- Wilms H, Sievers J, Rickert U et al. Dimethylfumarate inhibits microglial and astrocytic inflammation by suppressing the synthesis of nitric oxide, IL-1beta, TNF-alpha and IL-6 in an in-vitro model of brain inflammation. *J Neuroinflammation*, 2010. 7:30.
- Xu Z, Zhang F, Sun F et al. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015. (4):CD011076.

### IV. Teriflunomid

- Fachinformation Aubagio. 14 mg Filmtabletten. Oktober/2019:1-9.
- Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2014. 13(3):247-256.
- Coyle P K, Khatri B, Edwards K R et al. Patient-reported outcomes in relapsing forms of MS: Real-world, global treatment experience with teriflunomide from the Teri-PRO study. *Mult Scler Relat Disord*, 2017.17: 107-115.
- Filippini G, Del Giovane C, Clerico M et al. Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 4: CD012200.
- He D, Zhang C, Zhao X et al. Teriflunomide for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016. 3: CD009882.
- IQWiG IFQUWIG. A13-38 - Teriflunomid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. December 2013:1-73.
- Miller A E, Wolinsky J S, Kappos L et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2014. 13(10):977-986.

- O'Connor P, Comi G, Freedman M S et al. Long-term safety and efficacy of teriflunomide: Nine-year follow-up of the randomized TEMSO study. *Neurology*, 2016. 86(10):920-930.
- O'Connor P, Wolinsky J S, Confavreux C et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2011. 365(14):1293-1303.
- Vermersch P, Czonkowska A, Grimaldi L M E et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler*, 2014; 20(6):705-716.
- Warnke C, Meyer Zu Hörste G, Menge T et al. Teriflunomide for treatment of multiple sclerosis. *Nervenarzt*, 2013.84(6):724-731.

## V. Sphingosin-1-Phosphat (S1P) Rezeptor Modulatoren

- Achtnichts L, Obreja O, Conen A, Fux, C A et al. Cryptococcal Meningoencephalitis in a Patient With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod. *JAMA Neurol*, 2015. 72(10):1203-5.
- Berger J R, Cree B A, Greenberg B et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after fingolimod treatment. *Neurology*, 2018. 90(20):e1815-e1821.
- Calabresi P A, Radue E W, Goodin D et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2014. 13, 545-556.
- Chitnis T, Arnold D L, Banwell B et al. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*, 2018. 379(11):1017-1027
- Cohen J A, Barkhof F, Comi G et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2010. 362(5):402-15.
- Cohen J A, Arnold D L, Comi G et al. for the RADIANCE Study Group. Safety and efficacy of the selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator ozanimod in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*, 2016. 15(4):373-81.
- Cohen J A., Comi G, Selmaj K W et al. RADIANCE Trial Investigators. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2019. 18(11):1021-1033.
- Comi G, Kappos L, Selmaj K W et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2019. 18(11):1009-1020.
- Forrestel A K, Modi B G, Longworth S et al. Primary Cutaneous Cryptococcus in a Patient With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod. *JAMA Neurol*, 2016. 73(3):355-6.
- Francis G, Lappos L, O'Connor P et al. Temporal profile of lymphocyte counts and relationship with infections with fingolimod therapy. *Mult Scler*, 2014. 20(4):471-80
- Ghadiri M, Fitz-Gerald L, Rezk A et al. Reconstitution of the peripheral immune repertoire following withdrawal of fingolimod. *Mult Scler*, 2017. 23(9):1225-1232.
- Gold R, Comi G, Palace Jet al. Assessment of cardiac safety during fingolimod treatment initiation in a real-world relapsing multiple sclerosis population: a phase 3b, open-label study. *J Neurol*, 2014. 261(2):267-76.
- Hatcher S E, Waubant E, Nourbakhsh B et al. Rebound Syndrome in Patients With Multiple Sclerosis After Cessation of Fingolimod Treatment. *JAMA Neurol*, 2016. 73(7):790-4.
- Huang D. Disseminated cryptococcosis in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod. *Neurology*, 2015. 55(22):3383-3386.
- Ikumi K, Ando T, Katano H et al. HSV-2-related hemophagocytic lymphohistiocytosis in a fingolimod-treated patient with MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2016. 3(4):e247.
- Kappos L, Radue E W, O'Connor Pet al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2010. 362(5):387-401.
- Kappos L, Bar-Or A, Cree, B A C et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*, 2018. 391(10127):1263-1273.
- La Mantia L, Tramacere I, Firwana B et al. Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 4:CD009371.
- Laroni A, Signori A, Maniscalco G T et al. Assessing association of comorbidities with treatment choice and persistence in MS: A real-life multicenter study. *Neurology*, 2017. 89(22):2222-2229.

- Linda H, von Heijne A. A case of posterior reversible encephalopathy syndrome associated with gilenya ((R)) (fingolimod) treatment for multiple sclerosis. *Front Neurol*, 2015. 6: 39.
- Lublin F, Miller D H, Freedman M S et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2016. 387(10023):1075-1084.
- Matloubian M, Lo C G, Cinamon G et al. Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. *Nature*, 2004. 427(6972):355-60.
- Olsson T, Boster A, Fernández Ó et al. Oral ponesimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised phase II trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014. 85(11):1198-208.
- Pham C, Bennett I, Jithoo R. Cryptococcal meningitis causing obstructive hydrocephalus in a patient on fingolimod. *BMJ Case Rep*, 2017. 2017:bcr2017220026.
- Pilz G, Harer A, Wipfler P et al. Tumefactive MS lesions under fingolimod: a case report and literature review. *Neurology*, 2013. 81(19):1654-8.
- Selmaj K, Li D K, Hartung H P et al. Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (BOLD): an adaptive, dose-ranging, randomised, phase 2 study. *Lancet Neurol*, 2013. 12(8):756-67.
- Spelman T, Frisell T, Piehl F et al. Comparative effectiveness of rituximab relative to IFN-beta or glatiramer acetate in relapsing-remitting MS from the Swedish MS registry. *Mult Scler*, 2017. 24(8):1087-1095.
- Swallow E, Patterson-Lomba O, Yin L et al. Comparative safety and efficacy of ozanimod versus fingolimod for relapsing multiple sclerosis. *J Comp Eff Res*, 2020. 9(4):275-285.
- Zecca C, Merlini A, Disanto G et al. Half-dose fingolimod for treating relapsing-remitting multiple sclerosis: Observational study. *Mult Scler*, 2017. 24(2):167-174.
- Zimmer A, Cosloversusky M, Abraham I et al. Adherence to fingolimod in multiple sclerosis: an investigator-initiated, prospective, observational, single-center cohort study. *Patient Prefer Adherence*, 2017. 11:1815-1830.

## VI. Cladribin

- Cook S, Vermersch P, Giovanonni G et al. Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRibine Tablets treating multiple sclerosis orally) study. *Mult Scler*, 2011. 17(5):578-93.
- European Medicines Agency. Assessment Report - Mavenclad., 22 June 2017:1-131. Retrieved ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).
- Gemeinsamer Bundesausschuss, 2018. "GBA Nutzenbewertung Cladribin."
- Giovanonni G, Comi G, Cook S et al. 2010. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *New Engl J Med*, 2010. 362(5):416-26.
- Giovanonni G, Sorensen P S, Cook S et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler*, 2018. 24(12):1594-1604.
- Leist T P, Comi G, Cree B A C et al. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurol* 13, 2014. (3):257-67.
- Leist T P, Weissert R. Cladribine: mode of action and implications for treatment of multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol*, 2011. 34(1):28-35.
- Lipomed J-C. 2017. "Rote-Hand-Brief". <http://wwwa-turlde/?k=rumbh>.
- Montalban X, Leist T P, Cohen B A et al. Cladribine tablets added to IFN-beta in active relapsing MS: The ONWARD study. *Neurol Neuroimmunology Neuroinflamm*, 2018. 5(5):e477.
- Pakpoor J, Disanto G, Altmann D R et al. No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. *Neurol Neuroimmunology Neuroinflamm*, 2015. 2(6):e158.
- Poser C M, Pathey D W, Scheinber L et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*, 1983. 13(3):227-31.

## VII. Natalizumab

- Biogen. Fachinformation Tysabri®. Stand der Information 10/2019.
- Biogen. [https://www.tysabri.de/de\\_de/home/dcsecure/tysabri/sicherheitsmanagement.html](https://www.tysabri.de/de_de/home/dcsecure/tysabri/sicherheitsmanagement.html). 2019.
- EMA. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000603/human\\_med\\_001119.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000603/human_med_001119.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). 2020.
- FDA. <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm107198.htm>. Last accessed 05-May-2020
- Foley N, Nair K V, Vollmer T et al. Long-term natalizumab treatment is associated with sustained improvements in quality of life in patients with multiple sclerosis. *Patient Prefer Adherence*. 2017. 11: 1035–1048.
- GBA. <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/737/>. 2016.
- Kalincik T, Brown J W, Robertson N et al. Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol*, 2017. 16(4):271-281.
- Kalincik T, Horakova D, Spelman T et al. Switch to natalizumab versus fingolimod in active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2015. 77(3): 425-35.
- Kapoor R, Ho P, Campbell N et al. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol*, 2018. 17(5):405-415
- Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose. KKNMS-Qualitätshandbuch MS / NMOSD, Januar 2020. <https://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/fachinformationen/qualitaetshandbuch/>
- O'Connor P, Goodman A, Kappos L et al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS Study. *Neurology*, 2014. 83(1):78-86.
- Polman C H, O'Connor P W, Havrdova E et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*, 2006. 354: 899-910.
- Pucci, Giuliani et al. Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011. (10):CD007621.
- Rudick R A, Stuart W H, Calabresi P A et al. Natalizumab plus Interferon Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*, 2006. 354: 911-23.
- Shirani A, Stüve O. Natalizumab for Multiple Sclerosis: A Case in Point for the Impact of Translational Neuroimmunology. *J Immunol*, 2017. 198:1381-1386.
- Svenningsson A, Falk E, Celius E Get al. Natalizumab treatment reduces fatigue in multiple sclerosis. Results from the TYNERGY trial; a study in the real life setting. *PLoS One*, 2013. 8(3):e58643
- Warender-Sparkes M, Spelman T, Izquierdo G et al. The effect of oral immunomodulatory therapy on treatment uptake and persistence in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2016. 22(4): 520-532.

## VIII. Ocrelizumab (Ocrevus®) und andere anti-CD20 gerichtete Therapeutika

- Alping P, Frisell T, Novakova L et al. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*, 2016. 79, (6) 950-958.
- Bar-Or A, Grove R A, Austin D J et al. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: The MIRROR study. *Neurology* 90, 2018. (20) e1805-e1814.
- Berger J R, Malik V, Lacey S et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in rituximab-treated rheumatic diseases: a rare event. *J Neurovirol*, 2018. 24(3):323-331.
- Carson K R, Evens A M, Richey E A et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood*, 2009. 113(20):4834-40.
- Emery P, Rigby W, Tak P P et al. Safety with ocrelizumab in rheumatoid arthritis: results from the ocrelizumab phase III program. *PLoS One*. 9, 2014. (2) e87379.
- Granqvist M, Boremalm M, Poorghobad A, et al. Comparative Effectiveness of Rituximab and Other Initial Treatment Choices for Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*, 2018.
- Hauser S L., Bar-Or A, Comi G et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*, 2017. (3) 221-234.
- Hauser S L, Waubant E, Arnold D L et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2018. 358, (7) 676-688.

- 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* 66, 2019. (4) 460-471.
- Kappos L, Li D, Calabresi P A et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol* 378, 2011. (9805) 1779-1787.
- Montalban X, Hauser S L, Kappos L et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*, 2017. (3) 209-220.
- Salzer J, Svenningsson R, Alping P et al. Rituximab in multiple sclerosis: A retrospective observational study on safety and efficacy. *Neurology* 87, 2016. (20) 2074-2081.
- Sorensen P S, Lisby S, Grove R et al. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study. *Neurology* 82, 2014. (7) 573-581.
- van Vollenhoven R F, Fleischmann RM, Furst DE et al. Longterm Safety of Rituximab: Final Report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 Years. *J Rheumatol* 42, 2015. (10) 1761-1766
- Wadstrom H, Frisell T, Askling J. Malignant Neoplasms in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Tumor Necrosis Factor Inhibitors, Tocilizumab, Abatacept, or Rituximab in Clinical Practice: A Nationwide Cohort Study From Sweden. *JAMA Intern.Med.*177, 2017. (11) 1605-1612.

## IX. Alemtuzumab

- Anon. 2014. Label for LEMTRADA : Approved 11 / 14 / 2014 Label for CAMPATH : Approved 9 / 5 / 2014.
- Havrdova E, Arnold D L, Cohen J A et al. Alemtuzumab CARE-MS I 5-year Follow-Up: Durable Efficacy in the Absence of Continuous MS Therapy *Neurology*, 2017. 89(11):1107-1116. Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016. "GBA Therapiehinweis Alemtuzumab.
- Cohen J A, Coles A J, Arnold D L et al. Alemtuzumab versus Interferon Beta 1a as First-Line Treatment for Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Randomised Controlled Phase 3 Trial. *Lancet Neurol*, 2012. 380(9856):1819–28.
- Coles A J, Fox E, Vladic A et al. Alemtuzumab More Effective than Interferon  $\beta$ -1a at 5-Year Follow-up of CAMMS223 Clinical Trial. *Neurology*, 2012. 78(14):1069-78.
- Coles A J, Cohen J A, Fox E J et al. Alemtuzumab CARE-MS II 5-Year Follow-up: Efficacy and Safety Findings. *Neurolog*, 2017. 89(11):1117–26.
- Coles, A J, Twyman C L, Arnold D L et al. Alemtuzumab for Patients with Relapsing Multiple Sclerosis after Disease-Modifying Therapy: A Randomised Controlled Phase 3 Trial. *Lancet Neurol*, 2012. 380(9856):1829–39.
- Bourdette D, Yadav V. Alemtuzumab versus Interferon Beta-1a in Early Multiple Sclerosis. *New Engl J Med*, 2008. 359(17):1786–1801.
- European Medicines Agency, 2013. Assessment Report - Lemtrada.44(June):116. ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).
- EMA, 15.11.2019: [https://www.ema.europa.eu/documents/referral/lemtrada-article-20-procedure-measures-minimise-risk-serious-side-effects-multiple-sclerosis\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/referral/lemtrada-article-20-procedure-measures-minimise-risk-serious-side-effects-multiple-sclerosis_en.pdf)
- Freedman M S, Kaplan J M, Markovic P S. Insights into the Mechanisms of the Therapeutic Efficacy of Alemtuzumab in Multiple Sclerosis. *J Clin Cell Immunol*, 2013. 4(4):1000152.
- Haghikia A, Dendrou C A, Schneider Ret al. Severe B-Cell-Mediated CNS Disease Secondary to Alemtuzumab Therapy. *Lancet Neurol*, 2017. 16(2):104–6.
- Holmøy T, von der Lippe H, Leegaard T M. Listeria Monocytogenes Infection Associated with Alemtuzumab - a Case for Better Preventive Strategies. *BMC Neurology*, 2017. 17(1):2015–18.
- Kalincik T, Brown J W, Robertson W et al. Treatment Effectiveness of Alemtuzumab Compared with Natalizumab, Fingolimod, and Interferon Beta in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Cohort Study. *Lancet Neurol*, 2017. 16(4):271–81.
- Riera R, Porfirio G J M, Torloni M R. Alemtuzumab for Multiple Sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. (4): CD011203.
- Scolding N J. Preventable Side Effects of Alemtuzumab. *ECTRIMS*, 2017. Abstract 203.
- Zhang J, Shi S, Zang Yet al. 2017. Alemtuzumab versus Interferon Beta 1a for Relapsing- Remitting Multiple Sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 11(11):10–13.

## **X. Immunsuppressiva**

### **X.1. Azathioprin, Methotrexat, Cyclophosphamid**

- Gold R. Combination therapies in multiple sclerosis. *J Neurol*, 2008. 255 Suppl 1:51-60
- Havrdova E, Zivadinov R, Krasensky J et al. Randomized study of interferon beta-1a, low-dose azathioprine, and low-dose corticosteroids in multiple sclerosis *Mult Scler*, 2009. 15(8):965-76.
- Massacesi L, Tramacere I, Amoroso S, et al. Azathioprine versus beta interferons for relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre randomized non-inferiority trial. *PLoS One*, 2014. 9(11):e113371.
- Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A et al. Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 1991.338(8774):1051-5.

### **X.2. Mitoxantron**

- European Medicines Agency. Novantrone and other associated names.  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/novantrone-associated-names>
- Hartung H P, Gonsette R, König N et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a Placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol*, 2002. 360: 2018–25
- Martinelli B, Facchi L, Rovaris M et al. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. (5):CD002127

## **XI. Sonstige Therapien**

### **XI.1. Autologe Stammzelltransplantation (aHSCT)**

- 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): 165-174.
- Cohen J A, Baldassari L E, Atkins H L et al. Biology of Blood and MARow Transplantation Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Treatment- Refractory Relapsing Multiple Sclerosis : Position Statement from the American Society for Blood and MARow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019. 25(5): 845-854.
- 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): 459-469.
- 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.

### **XI.2. Biotin**

- Couloume L, Barbin L, Leray E et al. High-dose biotin in progressive multiple sclerosis: A prospective study of 178 patients in routine clinical practice. *Mult Scler*, 2019. 1352458519894713. Epub ahead of print.
- The FDA Warns that Biotin May Interfere with Lab Tests: FDA Safety Communication (Update).  
<https://www.fda.gov/medical-devices/safety-communications/update-fda-warns-biotin-may-interfere-lab-tests-fda-safety-communication> (zuletzt aufgerufen am 08.01.2020).
- <http://www.medday-pharma.com/2020/03/10/medday-reports-top-line-data-from-phase-iii-trial-spi2-for-treatment-of-progressive-forms-of-multiple-sclerosis/> (zuletzt aufgerufen am 08.04.2020).
- Rote-Hand-Brief zu biotinhaltigen Arzneimitteln: Risiko falscher Ergebnisse von Laboruntersuchungen durch Biotininterferenzen. *Bfarm* 15.05.2019.  
<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-biotin.html> (zuletzt aufgerufen am 08.01.2020).
- Sedel F, Challe G, Vignal C et al. A novel biotin-sensitive leukodystrophy. *J Inherit Metab Dis*, 2011. 34:S267.

- Sedel F, Papeix C, Bellanger A et al. High doses of biotin in chronic progressive multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler Relat Disord*, 2015. 4(2):159-69.
- Tourbah A, Gout O, Vighetto A et al. MD1003 (High-Dose Pharmaceutical-Grade Biotin) for the Treatment of Chronic Visual Loss Related to Optic Neuritis in Multiple Sclerosis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *CNS Drugs*, 2018. 32(7):661-672.
- Tourbah A, Lebrun-Frenay C, Edan G et al. MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Mult Scler*, 2016. 22(13):1719-1731.

### **XI.3. Ernährung**

- 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): 207-216.
- 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.
- Farinotti M, Vacchi L, Simi S, et al. Dietary interventions for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 12:CD004192.
- Fitzgerald K C, Sand I K, Senders A et al. Conducting dietary intervention trials in people with multiple sclerosis: Lessons learned and a path forward. *Mult Scler Relat Disord*, 2019. 37:101478.
- 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.
- Holton K F, Kirkland A E. Moving past antioxidant supplementation for the dietary treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2019. 1352458519893925. Epub ahead of print.
- Ivashynka A, Copetti M, Naldi P et al. The Impact of Lifetime Alcohol and Cigarette Smoking Loads on Multiple Sclerosis Severity. *Front Neurol*, 2019. 10:866.
- Koch-Henriksen N, Lauer K. Dietary sodium intake: an etiologic dead end in multiple sclerosis. *Neurology*, 2017. 89(13):1314–1315.
- 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*, 2019. 37:101486. Epub ahead of print.
- Rasul T, Frederiksen J L. Link between overweight/obese in children and youngsters and occurrence of multiple sclerosis. *J Neurol*, 2018. 265(12):2755-2763.

### **XI.4. 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):306-314.
- 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.
- Cashman K D, Ritz C, Kiely M et al. Improved Dietary Guidelines for Vitamin D: Application of Individual Participant Data (IPD)-Level Meta-Regression Analyses. *Nutrients*, 2017. 9(5):469
- 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):2737-2755.
- Hedström A K, Olsson T, Kockum I et al. Low sun exposure increases multiple sclerosis risk both directly and indirectly. *J Neurol*, 2019. 267(4):1045-1052 Smolders J, Torkildsen Ø, Camu W, Holmøy T. An Update on Vitamin D and Disease Activity in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*, 2019. 33(12):1187-1199.
- Hupperts R, Smolders J, Vieth R et al. Randomized trial of daily high-dose vitamin D3 in patients with RRMS receiving subcutaneous interferon  $\beta$ -1a. *Neurology*, 2019. 93(20):e1906-e1916.
- 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.
- Langer-Gould A, Lucas R, Xiang A H et al. MS Sunshine Study: Sun Exposure But Not Vitamin D Is Associated with Multiple Sclerosis Risk in Blacks and Hispanics. *Nutrients*, 2018. 10(3):268
- McCullough P J, Lehrer D S, Amend J. Daily oral dosing of vitamin D3 using 5000 TO 50,000 international units a day in long-term hospitalized patients: Insights from a seven year experience. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2019.) 189:228-239.

- Munger K L, Hongell K, Åivo J et al. 25-Hydroxyvitamin D deficiency and risk of MS among women in the Finnish Maternity Cohort. *Neurology*, 2017. 89(15):1578-1583.
- Munger K L, Levin L I, Hollis B W et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA Neurol*, 2006. 296(23):2832-2838.
- Salzer J, Hallmans G, Nyström M et al. Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis. *Neurology*, 2012. 79(21):2140-2145.
- Simpson S Jr, Wang W, Otahal P et al. Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019. 90(11):1193-1200.

Konsultationsfassung

## C Besondere Situationen

### **I. 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(10):e840-e846.
- American pregnancy: <http://americanpregnancy.org/medication/medication-and-pregnancy>
- Andersen J B, Moberg J Y, Spelman T et al. Pregnancy Outcomes in Men and Women Treated With Teriflunomide. A Population-Based Nationwide Danish Register Study. *Front Immunol*, 2018. 23;9: 2706.
- Bove R, Rankin K, Lin C et al. Effect of assisted reproductive technology on multiple sclerosis relapses: Case series and meta-analysis. *Mult Scler*, 2019. 1:1352458519865118.
- 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.
- Celius E G, Ciplea A I, Drulovic J et al. Alemtuzumab and pregnancy - case series from the German MS and Pregnancy Registry, Norway and Serbia. *ECTRIMS*, 2018. Poster 915.
- Chakravarty E F, Murray E R, Kelman A et al. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood*, 2011. 117(5):1499-506.
- Ciplea A I, Langer-Gould A, de Vries A et al. Monoclonal antibody treatment during pregnancy and/or lactation in women with MS or neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020. 7(4):e723.
- 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. *The New England journal of medicine*, 1998. 339(5):285-91
- Correale J, Farez M F, Ysraelit M C. Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Ann Neurol*, 2012. 72(5):682-94.
- Coyle P K, Oh J, Magyari M et al. Management strategies for female patients of reproductive potential with multiple sclerosis: An evidence-based review. *Mult Scler Relat Disord*, 2019. 32:54-63.
- Coyle P K, Sinclair S M, Scheuerle A E et al. Final results from the Betaferon (interferon beta-1b) Pregnancy Registry: a prospective observational study of birth defects and pregnancy-related adverse events. *BMJ Open*, 2014. 4(5):e004536.
- Dahl J, Myhr K M, Daltveit A K et al. Pregnancy, delivery and birth outcome in different stages of maternal multiple sclerosis. *J Neurol*, 2008 May. 255(5):623-7.
- 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. 71:118-123.
- 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.
- D'Hooghe M B, Nagels G, Bissay V et al. Modifiable factors influencing relapses and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2010. 16(7):773-85.
- Ebrahimi N, Herbstritt S, Gold R et al. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. *Mult Scler*, 2015. (2):198-205.
- EMA: ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003307.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003307.pdf)).
- 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.
- Expertengruppe Off-Label - Fachbereich Neurologie/Psychiatrie - nach § 35c Abs. 1 SGB V zur Anwendung von Intravenösen Immunglobulinen (IVIg) bei der Multiplen Sklerose, Addendum 1 (2018). [https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/Zugelassene\\_Arzneimittel/Expertengruppen\\_OffLabel/Bewertungen/Ivlg.html](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/Zugelassene_Arzneimittel/Expertengruppen_OffLabel/Bewertungen/Ivlg.html) [zuletzt aufgerufen am 24.04.2020].

- Fragoso Y D, Boggild M, Maclas-Islas M A et al. The effects of long-term exposure to disease-modifying drugs during pregnancy in multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2013. 115(2):154-9.
- 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):1063-1068.
- Friend S, Richman S, Bloomgren G et al. Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri® (natalizumab) pregnancy exposure registry: a global, observational, follow-up study. *BMC Neurol*, 2016. 16(1):150.
- Giovannoni G, Galazka A, Schick R et al. Pregnancy Outcomes during the Clinical Development of Cladribine in Multiple Sclerosis: An Integrated Analysis of Safety. *Drug Saf*, 2020. 43(7):635-643.
- Geissbühler Y, Vile J, Koren G et al. Evaluation of pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis after fingolimod exposure. *Ther Adv Neurol Disord*, 2018. 11:1756286418804760.
- Gold R, Phillips J T, Havrdova E, Bar-Or A et al. Delayed-Release Dimethyl Fumarate and Pregnancy: Preclinical Studies and Pregnancy Outcomes from Clinical Trials and Postmarketing Experience. *Neurol Ther*, 2015. 4(2):93-104.
- Haas J, Hommes O R. A dose comparison study of IVIG in postpartum relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2007. 13(7):900-8.
- Haghikia A, Langer-Gould A, Rellensmann G et al. Natalizumab use during the third trimester of pregnancy. *JAMA Neurol*, 2014. 71(7):891-5.
- 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, Beste C, Brune N et al. Increased MS relapse rate during assisted reproduction technique. *J Neurol*, 2008. 255:592-593.
- Hellwig K, Brune N, Haghikia A et al. Reproductive counselling, treatment and course of pregnancy in 73 German MS patients. *Acta Neurol Scand*, 2008. 118:24-28.
- 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*, 2009. 66:1580-1581. Author reply 1581.
- Hellwig K, Haghikia A, Rockhoff M et al. Multiple sclerosis and pregnancy: experience from a nationwide database in Germany. *Ther Adv Neurol Disord*, 2012. 5(5):247-53.
- Hellwig K, Rog D, McGuigan C et al. An international registry tracking pregnancy outcomes in women treated with dimethyl fumarate. *ECTRIMS*, 2019. Poster 1147.
- Hellwig K, Schimrigk S, Beste C et al. Increase in relapse rate during assisted reproduction technique in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol*, 2009. 61:65-68.
- Herbstritt S, Langer-Gould A, Rockhoff M et al. Glatiramer acetate during early pregnancy: A prospective cohort study. *Mult Scler*, 2016. 22(6):810-6.
- Hoffmann F, Kraft A, Heigl F et al. Tryptophan immunoadsorption during pregnancy and breastfeeding in patients with acute relapse of multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Ther Adv Neurol Disord*, 2018. 11:1756286418774973.
- Ledinek A H, Jakob G B, Jerše J et al. Intravenous immunoglobulins for the prevention of postpartum relapses in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 2019. 38:101519.
- Juto A, Fink K, Al Nimer F et al. Interrupting rituximab treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis; no evidence of rebound disease activity. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 37:101468.
- Karlsson G, Frankis G, Koren G et al. Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology*, 2014. 82(8):674-80.
- Kieseier B C, Benamor M. Pregnancy outcomes following maternal and paternal exposure to teriflunomide during treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol Ther*, 2014. 3(2):133-8.
- Krysko K M, LaHue S C, Anderson A et al. Minimal Breast Milk Transfer of Rituximab, a Monoclonal Antibody Used in Neurological Conditions. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019. 7(1):e637
- Kümpfel T, Thiel S, Meinl A et al. Anti CD20 therapies and pregnancy in neuroimmunological disorders - a case series from Germany. *ECTRIMS 2019*. Poster 412.
- Kümpfel T, Thiel S, Meinl A et al. Long-term exposure to natalizumab during pregnancy - a prospective case series from the German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry. *ECTRIMS*, 2017. Abstract 204.

- 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. 66:958-963.
- 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. *Neurolog*, 2017. 89(6):563-569.
- Laplaud D A, Leray E, Barriere P et al. Increase in multiple sclerosis relapse rate following in vitro fertilization. *Neurology*, 2006. 66:1280-1281.
- Lau C, Narotsky M G, Lui D et al. Exposure-disease continuum for 2-chloro-2'-deoxyadenosine (2-CdA), a prototype teratogen: induction of lumbar hernia in the rat and species comparison for the teratogenic responses. *Teratology*, 2002. 66(1):6-18.
- MacDonald S C, McElrath T F, Hernández-Díaz S. Pregnancy Outcomes in Women with Multiple Sclerosis. *Am J Epidemiol*, 2019. 188(1):57-66.
- Meinl I, Havla J, Hohlfeld R. Recurrence of disease activity during pregnancy after cessation of fingolimod in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2017. 1352458517731913.
- Multiple Sklerose und Kinderwunsch Register (DMSKW): <https://www.ms-und-kinderwunsch.de>
- Novi G, Ghezzi A, Pizzorno M et al. Dramatic rebounds of MS during pregnancy following fingolimod withdrawal. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2017. 4(5):e377.
- 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. 62:385-392.
- Portaccio E, Annovazzi P, Ghezzi A et al. MS Study Group of the Italian Neurological Society. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: Fetal risks. *Neurology*, 2018. 90(10):e823-e831.
- Portaccio E, Moidola L, Martinelli V et al. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: II: Maternal risks. *Neurology*, 2018. 90(10):e832-e839.
- Rog D, Oh J, Chambers C. Pregnancy Outcomes in Patients With RRMS Treated With Alemtuzumab From the Clinical Development Program. *ECTRIMS*, 2017. Poster 749.
- 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.
- Smith J B, Hellwig K, Fink K et al. Rituximab, MS, and pregnancy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020. 7(4). *Mult Scler Relat Disord*, 2020.40:101961.
- 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. *Multiple Sclerosis*, 2016. 22(6):801-9.
- Triplett J D, Vijayan S, Rajanayagam S et al. Pregnancy outcomes amongst multiple sclerosis females with third trimester natalizumab use. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 40:101961
- Tuohy O, Costelloe L, Hill-Cawthorne G et al. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015. 86(2):208-15
- Vukusic S, Coyle P K, Jurgensen S et al. Pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis treated with teriflunomide: Clinical study data and 5 years of post-marketing experience. *Mult Scler*, 2019. 26(7):829-836.
- 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 PRIMIS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain*, 2004. 127(Pt 6):1353-60.
- Winkelmann A, Sommer P S, Hecker M et al. Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis: A prospective, rater-blinded analysis of relapse rates during pregnancy and the postnatal period. *CNS Neurosci Ther*, 2019. 25(1):78-85.
- 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.

## II. 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.
- Aubert-Broche B, Fonov V, Narayanan S et al. Onset of multiple sclerosis before adulthood leads to failure of age- expected brain growth. *Neurology*, 2014. 83:2140–2146.
- Belam A L, Krupp L B, Olsen C S et al. Characteristics of children and adolescents with multiple sclerosis. *Pediatrics*, 2016. 138(1): e20160120.
- Bove R M, Healy B, Augustine A et al. Effect of gender on late-onset multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2012.18(10):1472-9.
- Chitnis T, Arnold D L, Banwell B et al. PARADIGMS: a randomized, double-blind study of fingolimod versus interferon beta-1a in paediatric multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2018. 13;379:1017-1027.
- Chitnis T, Tenenbaum S, Banwell B et al. Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2012.18.116-27.
- Ghezzi A, Amato M P, Makhani N et al. Pediatric multiple sclerosis: Conventional first-line treatment and general management. *Neurology*, 2016. 87:S97-S102.
- Gorman M P, Healy B C, Polgar-Turcsanyi M et al. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 2009. 66:54-9.
- Grebenciucova E, Berger J R. Immunosenescence: the Role of Aging in the Predisposition to Neuro-Infectious Complications Arising from the Treatment of Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2017.17(8):61.
- Guillemin F, Baumann C, Epstein J-et al. Older Age at Multiple Sclerosis Onset Is an Independent Factor of Poor Prognosis: A Population-Based Cohort Study. *Neuroepidemiology*, 2017. 48:179-187.
- 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.
- Huppke P, Huppke B, Ellenberger D et al. Therapy of highly active pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2017. 25(1):72-80.
- Kappus N, Weinstock-Guttman B, Hagemeyer J et al. Cardiovascular risk factors are associated with increased lesion burden and brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016. 87(2):181-7.
- Kis B, Rumberg B, Berlitz P. Clinical characteristics of patients with late-onset multiple sclerosis. *J. Neurol*, 2008. 255(5):697-702.
- Kornek B, Bernert G, Balassy C et al. Glatiramer Acetate Treatment in Patients with Childhood and Juvenile Onset Multiple Sclerosis. *Neuropediatrics*, 2003. 34(3): 120-126.
- Krupp L B, Tardieu M, Amato M P et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler*, 2013. 19:1261-7.
- Martinelli V, Rodegher M, Moiola L et al. Late onset multiple sclerosis: clinical characteristics, prognostic factors and differential diagnosis. *Neurol Sci*, 2004. 25 Suppl 4:S350-5.
- Polliack M L, Barak Y, Achiron A. Late-onset multiple sclerosis. *J Am Geriatr Soc*,2001. 49(2):168-71.
- 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.
- Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl Med*, 2007. 356(25):2603-13.
- Rostasy K, Bajer-Kornek, Venkateswaran S et al. Differential diagnosis and evaluation in pediatric inflammatory demyelinating disorders. *Neurology*, 2016. 87 (Suppl 2):S28–S37.
- S1-Leitlinie 022/014: Pädiatrische Multiple Sklerose. Stand 01/2016.
- 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.
- Tenenbaum S N, Banwell B, Pohl D et al. Subcutaneous interferon Beta-1a in pediatric multiple sclerosis: a retrospective study. *J Child Neurol*, 2013. 28:849-56.

- Thomson A J, Banwell B L I, Barkhof F et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*, 2018. 17(2):162-173
- 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):329-342.
- Waubant E, Banwell B, Wassmer E et al. Clinical trials of disease-modifying agents in pediatric MS: Opportunities, challenges, and recommendations from the IPMSSG. *Neurology*, 2019. 92(22):e2538-e2549.
- Weideman A M, Tapia-Maltos M A, Johnson K et al. Meta-analysis of the Age-Dependent Efficacy of Multiple Sclerosis Treatments. *Front Neurol*, 2017. 8:577.
- Weinstock-Guttman B, Zivadinov R, Horakova D et al. Lipid profiles are associated with lesion formation over 24 months in interferon- $\beta$  treated patients following the first demyelinating event. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013. 84(11):1186-91.

### **III. Besonderheiten bei der Therapieumstellung**

- Freedman M S, Wolinsky J S, Truffinet P et al. A randomized trial of teriflunomide added to glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis. *Mult Sler J Exp Trans Clin*, 2015.1:2055217315618687.
- Freedman M S, Wolinsky J S, Wamil B, et al. Teriflunomide added to interferon-beta in relapsing multiple sclerosis: a randomized phase II trial. *Neurology*, 2012. 78(23):1877-1885.
- Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose. KKNMS-Qualitätshandbuch MS / NMOSD, Januar 2020. <https://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/fachinformationen/qualitaetshandbuch/>

## **D Symptombezogene Therapie**

### **I. Einleitung**

- Coenen M, Cieza A, Freeman J et al. The development of ICF Core Sets for multiple sclerosis: results of the International Consensus Conference. *J Neurol*, 2011. 258(8):1477-88.
- Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 1 - Einleitung und methodisches Vorgehen, Ataxie und Tremor. *Nervenarzt*, 2017. 88(12):1421-1427.
- Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 2 - Gangstörung und Spastik. *Nervenarzt*, 2017. 88(12):1428-1434.
- Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 3 - Blasenfunktionsstörungen. *Nervenarzt* 2018; 89(2):184-192.
- Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 4 - Störungen der Sexualfunktion und der Augenbewegungen. *Nervenarzt*, 2018. 89(2):193-197.
- Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 5 - Fatigue. *Nervenarzt*, 2018. 89(4):446-452.
- Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 6 - kognitive Störungen und Rehabilitation. *Nervenarzt*, 2018. 89(4):453-459.
- Holper L, Coenen M, Weise A, Stucki G et al. Characterization of functioning in multiple sclerosis using the ICF. *J Neurol*, 2010. 257(1):103-113.

### **II. Spastik**

- Amatya B, Khan F, La M L et al. Non pharmacological interventions for spasticity in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. (2):CD009974.
- Boutiere C, Rey C, Zaaoui W et al. Improvement of spasticity following intermittent theta burst stimulation in multiple sclerosis is associated with modulation of resting-state functional connectivity of the primary motor cortices. *Mult Scler*, 2017. 23(6):855-863.
- Collin C, Ehler E, Waberszinek G et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurol Res*, 2010. 32(5):451-459.
- 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):164-169.
- 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):974-985.
- Flachenecker P, Henze T, Zettl U K. Spasticity in patients with multiple sclerosis - clinical characteristics, treatment and quality of life. *Acta Neurol Scand*, 2014. 129(3):154-62.
- Fleuren J F, Voerman G E, Erren-Wolters C V et al. Stop using the Ashworth Scale for the assessment of spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010. 81(1):46-52.
- Giovannelli M, Borriello G, Castri P et al. Early physiotherapy after injection of botulinum toxin increases the beneficial effects on spasticity in patients with multiple sclerosis. *Clin Rehabil*, 2007. 21(4):331-337.
- Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 2 - Gangstörung und Spastik. *Nervenarzt*, 2017. 88(12):1428-1434.
- 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.
- Iodice R, Dubbioso R, Ruggiero L et al. Anodal transcranial direct current stimulation of motor cortex does not ameliorate spasticity in multiple sclerosis. *Restor Neurol Neurosci*, 2015. 33(4):487-492.
- Markova J, Essner U, Akmaz B et al. Sativex® as add-on therapy versus further optimized first-line ANTispastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity: a double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial. *Int J Neurosci*, 2018. 129(2):119-28.
- Meza R, Pena J, Garcia K et al. Are cannabinoids effective in multiple sclerosis? *Medwave*, 2017. 17(Suppl1):e6865.
- Mills P B, Dossa F. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation for Management of Limb Spasticity: A Systematic Review. *Am J Phys Med Rehabil*, 2016. 95(4):309-18.

- Mueller M E, Gruenthal M, Olson W L et al. Gabapentin for relief of upper motor neuron symptoms in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*, 1997. 78(5):521-4.
- Nielsen J F, Sinkjaer T, Jakobsen J. Treatment of spasticity with repetitive magnetic stimulation; a double-blind placebo-controlled study. *Mult Scler*, 1996. 2(5):227-32.
- Novotna A, Mares J, Ratcliffe S et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols\* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 2011. 18(9):1122-31.
- 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.
- Rommer P S, Eichstadt K, Ellenberger D et al. Symptomatology and symptomatic treatment in multiple sclerosis: Results from a nationwide MS registry. *Mult Scler*, 2018. 25(12):1641-1652.
- Wade D T, Collin C, Stott C et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex® (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2010. 16(6):707-14.
- Zajicek J P, Hobart J C, Slade A et al. Multiple sclerosis and extract of cannabis: results of the MUSEC trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012. 83(11):1125-32.
- Zettl U K, Rommer P, Hipp P et al. Evidence for the efficacy and effectiveness of THC-CBD oromucosal spray in symptom management of patients with spasticity due to multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*, 2016. 9(1):9-30.

### III. Gangstörung und eingeschränkte Mobilität

- Baert I, Freeman J, Smedal T et al. Responsiveness and clinically meaningful improvement, according to disability level, of five walking measures after rehabilitation in multiple sclerosis: a European multicenter study. *Neurorehabil Neural Repair*, 2014. 28(7):621-31.
- Gasparini 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. 370:123-131.
- 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):732-8.
- Heesen C, Böhm J, Reich C et al. Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable. *Mult Scler*, 2008. 14(7):988-91.
- Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 2 - Gangstörung und Spastik. *Nervenarzt* 2017. 88(12):1428-1434.
- Plummer P. Critical Appraisal of Evidence for Improving Gait Speed in People with Multiple Sclerosis: Dalfampridine Versus Gait Training. *Int J MS Care*, 2016. 18(3):105-15.
- Tholen R, Dettmers C, Henze T et al. Bewegungstherapie zur Verbesserung der Mobilität bei Patienten mit Multipler Sklerose. Konsensusfassung für die Leitlinie der DGNR in Zusammenarbeit mit Physio Deutschland - Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e.V. *Neurol Rehabil*, 2019. 25: 3-40.
- Yapundich R, Applebee A, Bethoux F et al. Evaluation of Dalfampridine Extended Release 5 and 10 mg in Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Trial. *Int J MS Care*, 2015. 17(3):138-45.

### IV. Ataxie und Tremor

- Albrecht H, Schwecht M, Pöllmann W et al. Lokale Eisapplikation in der Therapie der gliedkinetischen Ataxie. *Klinisches Assessment positiver Behandlungseffekte bei Patienten mit Multipler Sklerose. Nervenarzt*, 1998. 69(12):1066-73.
- Armutlu K, Karabudak R, Nurlu G. Physiotherapy approaches in the treatment of ataxic multiple sclerosis: a pilot study. *Neurorehabil Neural Repair*, 2001. 15(3): 203-211.
- Berg K, Wood-Dauphinee S, Williams J I. The Balance Scale: reliability assessment with elderly residents and patients with an acute stroke. *Scand J Rehabil Med*, 1995. 27(1):27-36.
- Collin C, Wade D T, Davies S et al. The Barthel ADL Index: A reliability study. *Int Disabil Stud*, 1988. 10(2): 61-63.
- Feys P, Lamers I, Frankis G et al. Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium. The Nine-Hole Peg Test as a manual dexterity performance measure for multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2017. 23(5): 711-720.

- Feys P, Helsen W, Liu X et al. Effects of peripheral cooling on intention tremor in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005. 76(3):373-9.
- Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 1 – Methodisches Vorgehen, Ataxie und Tremor. *Nervenarzt*, 2017. 88(12): 1421-1427.
- Koch M, Mostert J, Heersema D et al. Tremor in multiple sclerosis. *J Neurol*, 2007. 25(4):133-45.
- Mills R J, Yap L, Young C A. Treatment for ataxia in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007. (1):CD005029.
- Marosu F, Maleci A, Cocco E et al. Vagal nerve stimulation improves cerebellar tremor and dysphagia in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2007. 13(9): 1200-1202.
- Naderi F, Javadi S A, Motamedi M et al. The efficacy of primidone in reducing severe cerebellar tremors in patients with multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol*, 2012. 35(5):224-6.
- Mehanna R, Machado A G, Oravivattanakul S et al. Comparing two deep brain stimulation leads to one in refractory tremor. *Cerebellum*, 2014. 13(4): 425-432.
- Sechi G, Agnetti V, Sulas F M et al. Effects of topiramate in patients with cerebellar tremor. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2003. 27(6):1023-7.
- Schroeder A, Linker R A, Lukas C et al. Successful treatment of cerebellar ataxia and tremor in multiple sclerosis with topiramate: a case report. *Clin Neuropharmacol*, 2010. 33(6):317-8.
- Schniepp R, Jakl V, Wuehr M et al. Treatment with 4-aminopyridine improves upper limb tremor of a patient with multiple sclerosis: a video case report. *Mult Scler*, 2013. 19(4):506-8.
- Thevathasan W, Schweder P, Joint C et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011. 82(4): 419-422.
- Timmermann L, Deuschl G, Fogel W et al. Tiefe Hirnstimulation bei Multiple-Sklerose-Tremor. Empfehlungen der Dt. Arbeitsgemeinschaft Tiefe Hirnstimulation. *Nervenarzt*, 2009. 80: 673-677.
- Tremor. S1-Leitlinie, 2012; in: Dt. Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. [www.dgn.org/leitlinien.de](http://www.dgn.org/leitlinien.de). Abgerufen am 21.1.2019.
- Van Der Walt A, Sung S, Spelman T et al. A double-blind, randomized, controlled study of botulinum toxin type A in MS-related tremor. *Neurology*, 2012. 79(1):92-99.
- Wiles C M, Newcombe R G, Fuller K J et al. Controlled randomised crossover trial of the effects of physiotherapy on mobility in chronic multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001. 70(2):174-9.

## V. Fatigue

- Achiron A, Givon U, Magalashvili D et al. Effect of Alfacalcidol on multiple sclerosis-related fatigue: A randomized, double-blind placebo-controlled study. *Mult Scler*, 2015. 21(6):767-75.
- Broicher S D, Filli L, Geisseler O et al. Positive effects of fampridine on cognition, fatigue and depression in patients with multiple sclerosis over 2 years. *J Neurol*, 2018. 265(5):1016-1025.
- Brown J N, Howard C A, Kemp D W. Modafinil for the treatment of multiple sclerosis-related fatigue. *Ann Pharmacother*, 2010. 44(6):1098-103.
- Claros-Salinas D, Dittmer N, Neumann M et al. Induction of cognitive fatigue in MS patients through cognitive and physical load. *Neuropsychol Rehabil*, 2013. 23(2):182-201.
- Flachenecker P.- Fatigue bei Multipler Sklerose. Diagnostische und therapeutische Aspekte. *Nervenheilkunde*, 2015. 34(09):685-689.
- Flachenecker P. Fatigue bei Multipler Sklerose - pathophysiologische Aspekte und Abgrenzung zur Depression. *Ärztliche Psychotherapie*, 2017. 12(2):93-101.
- Flachenecker P, Kobelt G, Berg J et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Germany. *Mult Scler*, 2017. 23(2\_suppl):78-90.
- Flachenecker P, Kümpfel T, Kallmann B et al. Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler*, 2002. 8(6):523-526.
- Flachenecker P, Meissner H. Fatigue in multiple sclerosis presenting as acute relapse: subjective and objective assessment. *Mult Scler*, 2008. 14(2):274-277.
- 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):312-317.
- 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.

- Heine M, Rietberg M B, van Wegen E E et al. Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015. 11(9):CD009956.
- Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 5 - Fatigue. *Nervenarzt*, 2018. 89(4):446-452
- Khan F, Amatya B. Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Systematic Reviews. *Arch Phys Med Rehabil*, 2017. 98(2):353-367
- Kluger B M, Krupp L B, Enoka R M. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology*, 2013; 80(4):409-416
- Möller F, Pöttgen J, Brömel F et al. HAGIL (Hamburg Vigil Study): a randomized placebo-controlled double-blind study with modafinil for treatment of fatigue in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2011. 17(8):1002-9.
- Penner I K, Raselli C, Stocklin M et al. The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC): validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue. *Mult Scler*, 2009. 15(12):1509-17.
- Pucci E, Branäs P, D'Amico R et al. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007. (2):CD002818.
- Rommer P S, Eichstädt K, Ellenberger D et al. Symptomatology and symptomatic treatment in multiple sclerosis: Results from a nationwide MS registry. *Mult Scler*, 2018. 25(12):1641-1652.
- 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):1752-1762.
- Sterz C, Ellenberger D, Friede T et al. Employment-associated factors in multiple sclerosis - results of a cross-sectional study in Germany. *Edorium J Disabil Rehabil*, 2016. 2:24-33.
- Veauthier C, Hasselmann H, Gold S M. The Berlin Treatment Algorithm: recommendations for tailored innovative therapeutic strategies for multiple sclerosis-related fatigue. *EPMA J*, 2016. 7:25
- Voelter H U, Hildebrandt H, Kastrup A. MS-assoziierte Fatigue - Welche Immuntherapie hilft? *Akt Neurol*, 2016. 43(08):511-518
- Weinges-Evers N, Brandt A U, Bock M et al. Correlation of self-assessed fatigue and alertness in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2010. 16(9):1134-40.
- Yang T T, Wang L, Deng X Y et al. Pharmacological treatments for fatigue in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*, 2017. 380:256-261.

## VI. Kognitive Defizite

- Amato M P, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Neurol Sci*, 2006. 245(1-2): 41-6.
- Flachenecker P, Kobelt G, Berg J et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Germany. *Mult Scler*, 2017. 23(2\_suppl):78-90.
- Goverover Y, Chiaravalloti N, DeLuca J. Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) and performance of everyday life tasks: Actual Reality. *Mult Scler*, 2016. 22(4): 544-50.
- Goverover Y, Chiaravalloti N, Genova H et al. A randomized controlled trial to treat impaired learning and memory in multiple sclerosis: The self-GEN trial. *Mult Scler*, 2018. 24(8):1096-1104.
- Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 6 – Kognitive Störungen und Rehabilitation. *Nervenarzt*, 2018. 89(4): 453-459.
- 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): 386-397.
- Kalb R, Beier M, Benedict R H et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult Scler*, 2018. 24(13):1665-1680.
- O'Brien A R, Chiaravalloti N, Goverover Y et al. Evidenced-based cognitive rehabilitation for persons with multiple sclerosis: a review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil*, 2008. 89(4): 761-9
- 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.
- Sokolov A A, Grivaz P, Bove R. Cognitive Deficits in Multiple Sclerosis: Recent Advances in Treatment and Neurorehabilitation. *Curr Treat Options Neurol* , 2018. 20(12):53 .

- Sterz C, Ellenberger D, Friede T et al. Employment-associated factors in multiple sclerosis - results of a cross-sectional study in Germany. *Edorium J Disabil Rehabil*, 2016. 2:24-33.
- Vogt A, Kappos L, Stöcklin M et al. BrainStim: Wirksamkeit eines neu entwickelten kognitiven Trainingsprogramms bei MS. *Neurol Rehabil*, 2008. 14(2): 93-101.

## VII. Störungen der Sexualität

- DasGupta R, Wiseman O J, Kanabar G et al. Efficacy of sildenafil in the treatment of female sexual dysfunction due to multiple sclerosis. *J Urol*, 2004. 171(3): 1189-93.
- Davis S R. The effects of tibolone on mood and libido. *Menopause*, 2002. 9(3): 162-70.
- Foley F W, LaRocca N G, Sanders A S et al. Rehabilitation of intimacy and sexual dysfunction in couples with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2001. 7(6): 417-21.
- Fowler C J, Miller J R, Sharief M K et al. A double blind, randomised study of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005. 76(5): 700-5.
- Francomano D, Ilacqua A, Cortese A et al. Effects of daily tadalafil on lower urinary tract symptoms in young men with multiple sclerosis and erectile dysfunction: a pilot study. *J Endocrinol Invest*, 2017. 40(3): 275-279.
- Giannantoni A, Proietti S, Giusti G et al. Onabotulinumtoxin - A intradetrusorial injections improve sexual function in female patients affected by multiple sclerosis: preliminary results. *World J Urol*, 2015. 33(12): 2095-2101.
- Haensch C-A et al. Diagnostik und Therapie der erektilen Dysfunktion. S1-Leitlinie, 2018; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am 20.1.2019)
- Landtblom A M. Treatment of erectile dysfunction in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*, 2006. 6(6): 931-5.
- Lombardi G, Macchiarella A, Del Popolo G. Efficacy and Safety of Tadalafil for Erectile Dysfunction in Patients with Multiple Sclerosis. *J Sex Med*, 2010. 7(6): 2192-2200.
- Lúcio A C, D'Ancona CA, Lopes M H et al. The effect of pelvic floor muscle training alone or in combination with electrostimulation in the treatment of sexual dysfunction in women with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2014. 20(13): 1761-8.
- Marck C H, Jelinek P L, Weiland T J et al. Sexual function in multiple sclerosis and associations with demographic, disease and lifestyle characteristics: an international cross-sectional study. *BMC Neurol*, 2016. 16(1): 210.
- Safarinejad M R. Evaluation of the safety and efficacy of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol*, 2009. 181(1): 252-258.

## VIII. Blasenfunktionsstörungen

- Arbeitskreis Neuro-Urologie der Deutschsprachigen Medizinischen Gesellschaft für Paraplegie (DMGP). Manual der neuro-urologischen Diagnostik und Therapie Querschnittgelähmter. [https://www.farcopharma.de/application/files/3614/4109/0180/AK\\_Neuro-Urologie\\_Manual\\_2014.pdf](https://www.farcopharma.de/application/files/3614/4109/0180/AK_Neuro-Urologie_Manual_2014.pdf) (aufgerufen am 24.02.2020)
- Bosma R, Wynia K, Havlikova E et al. Efficacy of desmopressin in patients with multiple sclerosis suffering from bladder dysfunction: a metaanalysis. *Acta Neurol Scand*, 2005. 112(1): 1-5.
- De Ridder D, Van Der A F, Debruyne J et al. Consensus guidelines on the neurologist's role in the management of neurogenic lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*, 2013. 115(10):2033-40.
- de Sèze M, Ruffion A, Denys P et al. GENULF. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: Review of the Referenzene and proposal of management guidelines. *Mult Scler*, 2007. 13(7):915-28.
- Deutschen Gesellschaft für Urologie. Leitlinie zum Management und Durchführung des Intermittierenden Katheterismus (IK) bei neurogener Dysfunktion des unteren Harntraktes. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/043-048.html> (aufgerufen am 24.02.2020)
- Feneberg W, König N. Value of urodynamics in multiple sclerosis. *J Neurol*, 2000. 247(Suppl 3): III/171.

- Ferreira A P, Pegorare A B, Salgado P R et al. Impact of a Pelvic Floor Training Program Among Women with Multiple Sclerosis: A Controlled Clinical Trial. *Am J Phys Med Rehabil*, 2016. 95(1):1-8.
- Fowler C J, Panicker J N, Drake M et al. A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009. 85(1008):552-9.
- Gallien P, Amarenco G, Benoit N et al. Cranberry versus placebo in the prevention of urinary infections in multiple sclerosis: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Mult Scler*, 2014. 20(9):1252-9. Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 3 – Blasenfunktionsstörungen. *Nervenarzt*, 2018. 89(2): 184-192.
- Jost W H et al. Diagnostik und Therapie von neurogenen Blasenstörungen. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am 15.03.2019).
- Khan F, Pallant J F, Pallant J I et al. A randomised controlled trial: outcomes of bladder rehabilitation in persons with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010. 81(9): 1033-8.
- Lúcio A C, Campos R M, Perissinotto M C et al. Pelvic floor muscle training in the treatment of lower urinary tract dysfunction in women with multiple sclerosis. *Neurourol Urodyn*, 2010. 29(9): 1410-3.
- Lúcio A, D'Ancona C A, Perissinotto M C et al. Pelvic Floor Muscle Training With and Without Electrical Stimulation in the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms in Women With Multiple Sclerosis. *J Wound Ostomy Continence Nurs*, 2016. 43(4): 414-9.
- Morrow S A, Rosehart H, Sener A et al. Anti-cholinergic medications for bladder dysfunction worsen cognition in persons with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 2018. 385: 39-44.
- Phé V, Schneider M P, Peyronnet B et al. Intravesical vanilloids for treating neurogenic lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. A report from the Neuro-Urology Promotion Committee of the International Continence Society (ICS). *Neurourol Urodyn*, 2018. 37(1): 67-82.
- Phé V, Schneider M P, Peyronnet B et al. Desmopressin for treating nocturia in patients with multiple sclerosis: A systematic review. *Neurol Urodyn*, 2019. 38(2):563-57
- Puccini F, Bhide A, Elneil S et al. Sacral neuromodulation: an effective treatment for lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis. *Int Urogynecol J*, 2016. 27(3): 347-5.
- Schurch B, Carda S. OnabotulinumtoxinA and multiple sclerosis. *Ann Phys Rehabil Med*, 2014. 57(5): 302-314.
- Utomo E, Groen J, Blok B F. Surgical management of functional bladder outlet obstruction in adults with neurogenic bladder dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014.(5):CD004927
- Wade D, Cooper J, Derry F et al. Uro-Vaxom® versus Placebo for the prevention of recurrent symptomatic urinary tract infections in participants with chronic neurogenic bladder dysfunction: a randomised controlled feasibility study. *Trials*, 2019. 20(1):223.
- Wallace S A, Roe B, Williams K et al. Bladder training for urinary incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004. 2004(1):CD001308.
- Zecca C, Panicari L, Disanto G et al. Posterior tibial nerve stimulation in the management of lower urinary tract symptoms in patients with multiple sclerosis. *Int Urogynecol J*, 2016. 27(4): 521-7.
- Youssef A N, Schneider M P, Mordasini L et al. Cannabinoids for treating neurogenic lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int*, 2017. 119(4): 515-521.

## **IX. Neurogene Darmfunktionsstörungen**

- Coggrave M, Norton C, Cody J D. Management of faecal incontinence and constipation in adults with central neurological diseases. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. (1):CD002115.
- Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM) und Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVERSUS). S2k-Leitlinie Chronische Obstipation: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie Registriernummer: 021/019
- Dibley L, Coggrave, McClurg D et al. It's just horrible: a qualitative study of patients' and carers' experiences of bowel dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol*, 2017. 264(7): 1354-1361.

- Feneberg W. Darmentleerungsstörungen. In: Henze T (Hrsg.): Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose. Thieme, Stuttgart 2005, 72-78.
- McClurg D, Harris F, Goodman K et al. Abdominal massage plus advice, compared with advice only, for neurogenic bowel dysfunction in MS: a RCT. *Health Technol Assess*, 2018. 22(58):1-134.
- Preziosi G, Gosling J, Raeburn A et al. Transanal irrigation for bowel symptoms in patients with multiple sclerosis. *Dis Colon Rectum*, 2012. 55(10): 1066-73.
- 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, Emmanuel A. Neurogenic bowel dysfunction: pathophysiology, clinical manifestations and treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2009. 3(4):417-23.
- Sanagapalli S, Neilan L, Lo J Y T et al. Efficacy of percutaneous posterior tibial nerve stimulation for the management of fecal incontinence in Multiple Sclerosis: A pilot study. *Neuromodulation*, 2018. 21(7):682-687.

## X. Augenbewegungsstörungen

- Averbuch-Heller L, Tusa, R J, Fuhry, L et al. A double-blind controlled study of gabapentin and baclofen as treatment for acquired nystagmus. *Ann Neurol*, 1997. 41(6):818-25.
- Bandini F, Castello, E, Mazzella, L et al. Gabapentin but not vigabatrin is effective in the treatment of acquired nystagmus in multiple sclerosis: How valid is the GABAergic hypothesis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001. 71(1):107-10.
- Dieterich M, Straube, A, Brandt D et al. The effects of baclofen and cholinergic drugs on upbeat and downbeat nystagmus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1991. 54(7):627-32.
- Helveston E M, Pogrebnik, A E. Treatment of acquired nystagmus with botulinum A toxin. *Am J Ophthalmol*, 1988. 106(5):584-6.
- Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 4 – Störungen der Sexualfunktion und der Augenbewegungen. *Nervenarzt*, 2018. 89(2):193-197.
- 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):320-5.
- Leigh R J, Tomsak R L, Grant M P et al. Effectiveness of botulinum toxin administered to abolish acquired nystagmus. *Ann Neurol*, 1992. 32(5):633-42.
- Menon G J, Thaller V T. Therapeutic external ophthalmoplegia with bilateral retrobulbar botulinum toxin—an effective treatment for acquired nystagmus with oscillopsia. *Eye*, 2002. 16(6):804-6.
- Starck M, Albrecht, H, Pöhlmann et al. Drug therapy for acquired pendular nystagmus in multiple sclerosis. *J Neurol*, 1997. 244(1):9-16.
- Starck M, Albrecht H, Pöhlmann 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. Therapy for Nystagmus. *J Neuro-Ophthalmol*, 2010. 30(4):361-71.

## XI. Schmerzen

- Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungs Leitlinie Nicht-spezifischer Kreuzschmerz – Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2017. <https://www.leitlinien.de/nvl/kreuzschmerz>
- Flachenecker P, Stuke K, Elias W et al. Multiple-Sklerose-Register in Deutschland. *Deutsches Ärzteblatt*, 2008. 105(7): 113-119.

- Foley P L, Vesterinen H M, Laird B J, et al. Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Pain*, 2013. 154(4): 632–42.
- Gürkan M A, Tuzcu Gürkan F. Measurement of Pain in Multiple Sclerosis. *Arch Neuropsychiatry* 55, 2018.55 (Supplement 1): S58–S62.
- Heitmann H, Biberacher V, Tiemann L et al. Prevalence of neuropathic pain in early multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2016. 22:1224-1230.
- 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):787-796.
- 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.
- Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen. Entwicklungsstufe: S2k. DGN 2019; AWMF-Registernummer: 030/114
- Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Trigeminusneuralgie. Entwicklungsstufe: S1. DGN 2012; AWMF-Registernummer: 030/016
- Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne. Entwicklungsstufe: S1. DGN 2018; AWMF-Registernummer: 030/057
- Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Therapie des episodischen und chronischen Kopfschmerzes vom Spannungstyp und anderer chronischer täglicher Kopfschmerzen. Entwicklungsstufe: S1. DGN 2014; AWMF-Registernummer: 030/077
- O'Connor A B, Schwid S R, Herrmann D N et al. Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. *Pain*, 2008. 137(1): 96-111.
- Pöllmann W, Feneberg W. Current management of pain associated with multiple sclerosis. *CNS Drugs*, 2018. 22(4): 291-324.
- Rommer P S , Eichstädt K, Ellenberger D et al. Symptomatology and symptomatic treatment in multiple sclerosis: Results from a nationwide MS registry. *Mult Scler*, 2018. 25(12):1641-1652.
- Solaro C, Bricchetto G, Amato M P et al. The prevalence of pain in multiple sclerosis – a multicenter cross-sectional study. *Neurology*, 2004. 63(5): 919-21.
- Solaro C, Bricchetto G, Battaglia M A et al. Antiepileptic medications in multiple sclerosis: adverse effects in a three-year follow-up study. *Neurol Sci*, 2005. 258(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, Overvad K et al. Pain in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 2003. 60(8): 1089-1094.
- 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): 473-481.
- Truini A, Barbanti P, Pozzilli C et al. A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. *J Neurol*, 2013. 260(2):351–367.

## **XII. Dysarthrie/Dysarthrophonie**

- Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Neurogene Sprechstörungen (Dysarthrien), Entwicklungsstufe: S1. DGN 2018; AWMF-Registernummer: 030/103.
- Magnin E, Sagawa Y Jr, Chamard L et al. Verbal Fluencies and Fampridine Treatment in Multiple Sclerosis. *Eur Neurol*, 2015. 74(5-6): 243-50.
- Schmidt S. Fampridine improves severe dysarthria in secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2013. 19: 511.

### **XIII. Dysphagie**

- Alali D, Ballard K, Bogaardt H. Treatment Effects for Dysphagia in Adults with Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Dysphagia*, 2016. 31(5): 610-618.
- Alali D, Ballard K, Bogaardt H. The frequency of dysphagia and its impact on adults with multiple sclerosis based on patient-reported questionnaires. *Mult Scler Relat Disord*, 2018. *Mult Scler Relat Disord*. 2018; 25: 227-231.
- 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): 241-6.
- Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Neurogene Dysphagie. Entwicklungsstufe: S1. DGN 2020; AWMF-Registernummer: 030/111.
- 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.
- 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.
- 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.

### **XIV. Depression**

- Alba Palé L, León Caballero J, Samsó Buxareu B et al. Systematic review of depression in patients with multiple sclerosis and its relationship to interferon- $\beta$  treatment. *Mult Scler Relat Disord*, 2017. 17: 138-143.
- 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.
- DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression\*. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, 2. Auflage. Version 5. 2015 (cited: 2018-03-10).
- Fiest K M, Walker J R, Bernstein C N et al. Defining the Burden and Managing the Effects of Psychiatric Comorbidity in Chronic Immunoinflammatory Disease. Systematic review and meta-analysis of interventions for depression and anxiety in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 2016. 5: 12-26.
- Hamilton M. A Rating Scale for Depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 1960: 23(1): 56-61.
- Kalson-Ray S, Edan G, Leray E et al. An excessive risk of suicide may no longer be a reality for multiple sclerosis patients. *Mult Scler*, 2017. 23(6): 864-871.
- Koch M W, Glazenborg A, Uyttenboogaart M et al. Pharmacologic treatment of depression in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011. (2): CD007295.
- Marrie R A, Walld R, Bolton J Met al. Psychiatric comorbidity increases mortality in immune-mediated inflammatory diseases. *Gen Hosp Psychiatry*, 2018. 53: 65-72.
- Murphy R, O'Donoghue S, Counihan T et al. Neuropsychiatric syndromes of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017. 88(8):697-708.
- Solaro C, Gamberini G, Masuccio F G. Depression in Multiple Sclerosis: Epidemiology, Aetiology, Diagnosis and Treatment. *CNS Drugs*, 2018. 32(2):117-133.

### **XV. Paroxysmale Symptome**

- Birnbaum G, Iverson J. Dalfampridine may activate latent trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 2014. 83(18): 1610-1612.
- 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): 1791-1795.

- Espir M L, Millac P. Treatment of paroxysmal disorders in multiple sclerosis with carbamazepine (Tegretol). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1970. 33(4): 528-531.
- Förderreuther S et al. in: Diener HC, Weimar C (Hrsg.) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie Thieme Verlag, Stuttgart, September 2012 (Gültigkeit bis September 2016)
- Gajofatto A. Refractory trigeminal neuralgia responsive to nabiximols in a patient with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 2016. 8: 64-65.
- Goodwin S J, Carpenter A F. Successful treatment of paroxysmal ataxia and dysarthria in multiple sclerosis with levetiracetam. *Mult Scler Relat Disord*, 2016.10: 79-81.
- Hsieh P C, Chen S M, Guo Y H et al. Effect of acetazolamide for long-lasting paroxysmal dystonia in a patient with multiple sclerosis: a case report and review of Referenzene. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2013. 9: 445-448.
- Putzki N, Pfriem A, Limmroth V, et al. Prevalence of migraine, tension-type headache and trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 2009. 16(2):262-7.
- Ramsaransing G, Zwanikken C, De Keyser J. Worsening of symptoms of multiple sclerosis associated with carbamazepine. *BMJ*, 2000. 320(7242):1113.
- Sakurai M, Kanazawa I. Positive symptoms in multiple sclerosis: their treatment with sodium channel blockers, lidocaine and mexiletine. *J Neurol Sci*, 1999. 162(2): 162-8.
- Sindrup S H, Jensen T S. Pharmacotherapy of trigeminal neuralgia. *Clin J Pain* 2002; 18: 22-7.
- Solaro C, Restivo D, Mancardi G L et al. Oxcarbazepine for treating paroxysmal painful symptoms in multiple sclerosis: a pilot study. *Neurol Sci*, 2007. 18(1):22-7.
- Solaro C, Boehmker M, Tanganelli P. Pregabalin for treating paroxysmal painful symptoms in multiple sclerosis. *J Neurol*, 2009. 256(10): 1773-4.
- Solaro C M, Ferriero G. Refractory Trigeminal Neuralgia successfully treated by combination therapy (Pregabalin plus Lamotrigine). *Mult Scler Relat Disord*, 2018. 25: 165-166.
- Steinbrecher A. Paroxysmale Symptome. In: Henze T (Hrsg.): *Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose*. Thieme Verlag, Stuttgart 2005. 112-126.
- Thaera G M, Wingerchuk D M, Carter J L. Positive neurologic phenomena with initiation of dalfampridine for multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 2014. 3(1):107-9
- Valentino P, Nisticò R, Pirritano D et al. Lamotrigine therapy for paroxysmal dysarthria caused by multiple sclerosis: a case report. *J Neurol*, 2011. 258(7):1349-50.
- Yetimallar Y, Gürgör N, Başoğlu M. Clinical efficacy of gabapentin for paroxysmal symptoms in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 2004. 109(6): 430-1.
- 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.

## **XVI. Epileptische Anfälle**

- Calabrese M. Multiple sclerosis and epilepsy: much more than a coincidence. *Eur J Neurol*, 2018. 25(9):1103-1104.
- Elger C E, Berkenfeld R (geteilte Erstautorenschaft) et al. S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. 2017. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (zuletzt abgerufen am 25.02.2020).
- Rosenow F et al. S1-Leitlinie Status epilepticus im Erwachsenenalter. 2012. . In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (zuletzt abgerufen am 25.02.2020).
- Solaro C, Bricchetto G, Battaglia M A et al. Antiepileptic medications in multiple sclerosis: adverse effects in a three-year follow-up study. *Neurol Sci*, 2005. 25(6): 307-310.
- Spatt J, Chaix R, Mamoli B. Epileptic and non-epileptic seizures in multiple sclerosis. *J Neurol*, 2001. 248(1):2-9.

## **XVII. Multimodale Rehabilitation**

- Boesen F, Nørgaard M, Trénel P et al. Longer term effectiveness of inpatient multidisciplinary rehabilitation on health-related quality of life in MS patients: a pragmatic randomized controlled trial - The Danish MS Hospitals Rehabilitation Study. *Mult Scler*, 2018. 24(3): 340-349.
- 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): 1477-1488.
- Freeman J A, Langdon, D W, Hobart, J C et al. The impact of inpatient rehabilitation on progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 1997. 42(2):236-44.
- Haselkorn J K, Hughes C, Rae-Grant A et al. Summary of comprehensive systematic review: Rehabilitation in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2015. 85(21):1896-903.
- Henze T, Feneberg W, Flachenecker P et al. Neues zur symptomatischen MS-Therapie: Teil 6 – Kognitive Störungen und Rehabilitation. *Nervenarzt*, 2018. 89(4):453-459.
- Khan F, Pallant J F, Brand C et al. Effectiveness of rehabilitation intervention in persons with multiple sclerosis: a randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008. 79(11):1230-5.
- Khan F, Turner-Stokes L, Ng L et al. Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011. (2): CD006036.
- Khan F, Amatya B. Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Systematic Reviews. *Arch Phys Med Rehabil*, 2017. 98(2): 353-367.
- Kidd D, Thompson, A J. Prospective study of neurorehabilitation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997. 62(4): 423-4.
- La Rocca M, Kalb, R. Efficacy of rehabilitation in multiple sclerosis. *J Neurol Rehab*, 1992. 6: 147-155.
- Wiles C M, Newcombe R G, Fuller K J et al. Controlled randomised crossover trial of the effects of physiotherapy on mobility in chronic multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001.70(2):174–179.

## **XVIII. Palliativmedizinische Versorgung**

- DGP (Dt. Gesellschaft für Palliativmedizin). Definitionen zur Hospiz- und Palliativversorgung 2016. [https://www.dgpalliativmedizin.de/images/DGP\\_GLOSSAR.pdf](https://www.dgpalliativmedizin.de/images/DGP_GLOSSAR.pdf) (aufgerufen am 1.1.2019)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung, Kurzversion 1.0, 2015, AWMF-Registernummer: 128/001OL, <http://leitlinienprogramm.onkologie.de/Palliativmedizin.80.0.html> (aufgerufen am: 3.1.2019)
- Giordano A, Cimino V, Campanella A et al. PeNSAMI project. Low quality of life and psychological wellbeing contrast with moderate perceived burdens in carers of people with severe multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 2016. 366: 139-145.
- Köpke S, Giordano A, Veronese S et al. Patient and caregiver involvement in the formulation of guideline questions: findings from the European Academy of Neurology guideline on palliative care of people with severe multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 2019. 26(1): 41-50
- Strupp J, Voltz R, Golla H. Opening locked doors: Integrating a palliative care approach into the management of patients with severe multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2016. 22(1): 13-18.

## **E Verwandte Krankheitsbilder: NMOSD, MOG-IgG-assoziierte**

### **I. Neuromyelitis Optica Spektrumerkrankungen (NMOSD)**

#### **I.1. NMOSD Diagnose, Differentialdiagnose, Prognose**

- Akaishi T, Nakashima I, Takahashi T et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with unevenly clustered attack occurrence. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019. 7: e640.
- Iyer A, Elson L, Appleton R et al. A review of the current literature and a guide to the early diagnosis of autoimmune disorders associated with neuromyelitis optica. *Autoimmunity*, 2014. 47(3): 154-161.
- Jarius S, Franciotta D, Paul F et al. Cerebrospinal fluid antibodies to aquaporin-4 in neuromyelitis optica and related disorders: frequency, origin, and diagnostic relevance. *J Neuroinflammation*, 2010. 7: 52.
- Jarius S, 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 HJ, Paul F, Lana-Peixoto M A et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. *Neurology*, 2015. 84(11): 1165-1173. Majed M, Fryer J P, McKeon A et al. Clinical utility of testing AQP4-IgG in CSF: Guidance for physicians. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2016. 3(3): e231.
- Mealy M A, Kessler R A, Rimler Z et al. Mortality in neuromyelitis optica is strongly associated with African ancestry. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2018. 5(4): e468.
- Palace J, Lin D-Y, Zeng D et al. Outcome prediction models in AQP4-IgG positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Brain*, 2019. 142(5): 1310-1323.
- Pittock, S J, Lennon V A, de Seze J et al. Neuromyelitis optica and non-organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol*, 2008. 65(1): 78-83.
- Waters P J, McKeon A, Leite M I et al. Serologic diagnosis of NMO: A multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology*, 2012. 78(9): 665-671.
- 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(3): 566-569.
- Wingerchuk D M, Banwell B, Bennett J L et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*, 2015. 85(2): 177-189.
- Wingerchuk D M, Hogancamp W F, O'Brien P C et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*, 1999. 53(5): 1107-1114.
- Wingerchuk D M, Weinshenker B G. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology*, 2003. 60(5): 848-853.

#### **I.2. NMOSD-Schubtherapie**

- Abboud H, Petrak A, Mealy M et al. Treatment of acute relapses in neuromyelitis optica: Steroids alone versus steroids plus plasma exchange. *MultScler*, 2016. 22(2):185-92.
- Batra A, Periyavan S. Role of low plasma volume treatment on clinical efficacy of plasmapheresis in neuromyelitis optica. *Asian J Transfus Sci*, 2017. 11(2):102-107.
- Bonnan M, Cabre P. Improvement to baseline after plasma exchange in spinal attacks associated with neuromyelitis optica. *MultSclerJ 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(4):346-351.
- Bonnan M, Valentino R, Olindo S et al. Plasma exchange in severe spinal attacks associated with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*, 2009. 15(4):487-92.
- Faissner S, Nikolayczik J, Chan A et al. Immunoadsorption in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Ther Adv Neurol Disord*, 2016. 9(4):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(1):36-42.

- 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(9):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(7):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(7):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(12):1777-85.
- Srisupa-Olan T, Siritho S, Kittisares K et al. Beneficial effect of plasma exchange in acute attack of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord*, 2018. 20:115-121.
- 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(10):1337-48.

### I.3. NMOSD-Langzeittherapie

- Araki M, Matsuoka T, Miyamoto K, Kusunoki S et al. Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica: a pilot study. *Neurology*, 2014. 82(15 ):1302-6.
- Ayzenberg I, Schöllhammer J, Hoepner R, Efficacy of glatiramer acetate in neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter retrospective study. *Neurol*, 2016. 263(3):575-82.
- Azzopardi L, Cox A L, McCarthy C LAlemtizumab use in neuromyelitis optica spectrum disorders: a brief case series. *J Neurol*, 2016. 263(1):25-9.
- Besada E, Koldingsnes W, Nossent J C. Serum immunoglobulin levels and risk factors for hypogammaglobulinaemia during long-term maintenance therapy with rituximab in patients with granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)*, 2014. 53(10):1818-24.
- Bichuetti D B, Lobato de Oliveira E M, Oliveira D M et al. Neuromyelitis optica treatment: analysis of 36 patients. *Arch Neurol*, 2010. 67(9):1131-6.
- Bichuetti D B, Oliveira E M L, Boulos F de C et al. Lack of response to pulse cyclophosphamide in neuromyelitis optica: evaluation of 7 patients. *Arch Neurol*, 2012. 69(7):938–939.
- Cabre P, Mejdoubi M, Jeannin S et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: a 2-year prospective multicenter study. *J Neurol*, 2018. 265(4):917-925.
- 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(5):511-6.
- Chen H, Qiu W, Zhang Q et al. Comparisons of the efficacy and tolerability of mycophenolate mofetil and azathioprine as treatments for neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Eur J Neurol*, 2017. 24(1):219-226
- Collongues N, Brassat D, Maillart E et al. Efficacy of rituximab in refractory neuromyelitis optica. *Mult Scler*, 2016. 22(7):955-9.
- Costanzi C, Matiello M, Lucchinetti C Fet al. Azathioprine: tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica. *Neurology*, 2011. 77(7):659–666.
- 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(8):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):1352-1363.
- Damato V, Evoli A, Iorio R. Efficacy and Safety of Rituximab Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*, 2016. 73(11):1342-1348.
- Eftimov F, Winer J B, Vermeulen M et al. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. (12):CD001797.
- Elsone L, Kitley J, Luppe S et al. Long-term efficacy, tolerability and retention rate of azathioprine in 103 aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder patients: a multicentre retrospective observational study from the UK. *Mult Scler*, 2014. 20(11):1533-40.
- 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.

- Huh S Y, Kim S H, Hyun J W et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol*, 2014. 71(11):1372-8.
- Jacob A, Matiello M, Weinshenker B G et al. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients. *Arch Neurol*, 2009. 66(9):1128-33.
- Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*, 2012. 9: 14.
- Jeong I H, Park B, Kim S H et al. Comparative analysis of treatment outcomes in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder using multifaceted endpoints. *Mult Scler*, 2016. 22(3):329-39.
- Kleiter I, Gahlen A, Borisow N et al. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann.Neurol*, 2016. 79(2):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(6):e504.
- Kleiter I, Hellwig K, Berthele A et al. Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica. *Arch Neurol*, 2012. 69(2):239-45.
- Kim S H, Huh S Y, Lee S J et al. A 5-year follow-up of rituximab treatment in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol*, 2013. 70(9):1110-7.
- 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(4):473-9.
- Kitley J, Elson L, George J et al. Methotrexate is an alternative to azathioprine in neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013. 84(8):918-21.
- Maillard E, Lippi A, Lubetzki C et al. Early relapse after RTX initiation in a patient with NMO/MS overlap syndrome: How long to conclude to a failure treatment? *Mult Scler Relat Disord*, 2018. 20: 220-222.
- Mandler R N, Ahmed W, Dencoff J E. Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology*, 1998. 51(4):1219-20.
- Marcinnò A, Marnetto F, Valentino P. Rituximab-induced hypogammaglobulinemia in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2018. 5(6): e498.
- Mealy M A, Wingerchuk D M, Palace J et al. Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: multicenter study of treatment efficacy. *JAMA Neurol*, 2014. 71(3):324-30.
- Min J H, Kim B J, Lee K H. Development of extensive brain lesions following fingolimod (FTY720) treatment in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*, 2012. 18(1):113-5.
- Miyamoto K, Kusunoki S. Intermittent plasmapheresis prevents recurrence in neuromyelitis optica. *Ther Apher Dial*, 2009. 13(6):505-8.
- Montcuquet A, Collongues N, Papeix C et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil as first-line therapy in AQP4-IgG, MOG-IgG, and seronegative neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler*, 2017. 23(10):1377-1384.
- Nikoo Z, Badihian S, Shaygannejad V et al. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *J Neurol*, 2017. 264(9):2003-2009.
- Okada K, Tsuji S, Tanaka K. Intermittent intravenous immunoglobulin successfully prevents relapses of neuromyelitis optica. *Intern Med*, 2007. 46(19):1671-1672.
- 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. 67:1016-1017.
- Papeix C, Vidal J-S, de Seze J et al. Immunosuppressive therapy is more effective than interferon in neuromyelitis optica. *Mult Scler*, 2017. 13(2):256-259
- Pellkofer H L, Krumbholz M, Berthele A et al. Long-term follow-up of patients with neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab. *Neurology*, 2011. 76(15):1310-5.
- Perumal J S, Kister I, Howard J et al. Disease exacerbation after rituximab induction in neuromyelitis optica. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2015. 2(1):e61.
- Pittock S J, Berthele A, Fujihara K et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*, 2019. 381(7):614-625.
- Pittock S J, Lennon V A, McKeon A et al. Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study. *Lancet Neurol*, 2013. 12(6):554-562.

- Plate A, Havla J, Kümpfel T. Late-onset neutropenia during long-term rituximab therapy in neuromyelitis optica. *Mult Scler Relat Disord*, 2014. 3(2):269-72.
- Ramanathan R S, Malhotra K, Scott T. Treatment of neuromyelitis optica/neuromyelitis optica spectrum disorders with methotrexate. *BMC Neurol*, 2014. 14:51.
- Ringelstein M, Azyenberg I, Harmel J et al. Long-term Therapy With Interleukin 6 Receptor Blockade in Highly Active Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *JAMA Neurol*, 2015 Jul. 72(7):756-63.
- Sánchez-Carteyron A, Alarcia R, Ara J R et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome after rituximab infusion in neuromyelitis optica. *Neurology*, 2010. 74(18):1471-3.
- 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(8):639-647.
- 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. (4):298-306.
- Traboulsi 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(5):402-412.
- Viswanathan S, Wong A H, Quek A M et al. Intravenous immunoglobulin may reduce relapse frequency in neuromyelitis optica. *J Neuroimmunol*, 2015. 282:92-6.
- van Vollenhoven R F, Fleischmann R M, Furst D E et al. Longterm Safety of Rituximab: Final Report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 Years. *J Rheumatol*, 2015. 42(10):1761-6.
- Weinfurtner K, Graves J, Ness et al. Prolonged Remission in Neuromyelitis Optica Following Cessation of Rituximab Treatment. *J Child Neurol*, 2015. 30(10):1366-70.
- Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*, 2019. 381(22):2114-2124.
- 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(9):1297-1300.
- Yang Y, Wang C J, Wang B J et al. Comparison of efficacy and tolerability of azathioprine, mycophenolate mofetil, and lower dosages of rituximab among patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neurol Sci*, 2018. 385:192-197.
- Zhang C, Zhang M, Qiu W et al. TANGO Study Investigators. 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(5):391-401.

## II. MOG-IgG assoziierte Erkrankungen

- Baumann M, Hennes E-M, Schanda K et al. Children with multiphasic disseminated encephalomyelitis and antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG): Extending the spectrum of MOG antibody positive diseases. *Mult Scler*, 2016. 22(14):1821-9.
- 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(3):265-72.
- 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(21):e1858-e69.
- Cobo-Calvo A, Sepúlveda M, Rollet F et al. Evaluation of treatment response in adults with relapsing MOG-Ab-associated disease. *J Neuroinflammation*, 2019. 16(1):134.
- Duignan S, Wright S, Rossor T et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein and aquaporin-4 antibodies are highly specific in children with acquired demyelinating syndromes. *Dev Med Child Neurol*, 2018. 60(9):958-962.
- 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(4):478-487.
- Hennes E M et al. Prognostic relevance of MOG antibodies in children with an acquired demyelinating syndrome. *Neurology*, 2017.89(9):900-8.

- 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(7):941-6.
- Jarius S, Eichhorn P, Franciotta D et al. The MRZ reaction as a highly specific marker of multiple sclerosis: re-evaluation and structured review of the literature. *J Neurol*, 2017. 264(3):453-66.
- Jarius S, Paul F, Aktas O et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *J Neuroinflammation*, 2018.15(1):134.
- Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 1: Frequency, syndrome specificity, influence of disease activity, long-term course, association with AQP4-IgG, and origin. *J Neuroinflammation*, 2016.13(1):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*, 2016.13(1):280.
- Jarius S, Kleiter I, Ruprecht K, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 3: Brainstem involvement - frequency, presentation and outcome. *J Neuroinflammation*, 2016. 13(1):281.
- 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(12):1513-20.
- 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(11):1355-1363
- 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(12):2420-30.
- Nishiyama M, Nagase H, Matsumoto M et al. Clinical features in very early-onset demyelinating disease with anti-MOG antibody. *Brain Dev*, 2017. 39(9):756-62.
- Ogawa R, Nakashima I, Takahashi T et al. MOG antibody-positive, benign, unilateral, cerebral cortical encephalitis with epilepsy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2017. 4(2):e322
- 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(2):127-37
- 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(8):1052-9.
- Rostasy K, Mader S, Schanda K et al. Anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in pediatric patients with optic neuritis. *Archives of neurology*, 2012. 69(6):752-6.
- Sepulveda Mm Armangue T, Martinez-Hernandez E et al. Clinical spectrum associated with MOG autoimmunity in adults: significance of sharing rodent MOG epitopes. *J Neurol*, 2016. 263(7):1349-60.
- Spadaro M, Gerdes L A, Krumbholz M et al. Autoantibodies to MOG in a distinct subgroup of adult multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2016.3(5):e257.
- Tumani H et al. Lumbalpunktion und Liquordiagnostik S1-Leitlinie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie (Internet). 2019. Available from: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien).
- Waters P, Fadda G, Woodhall M et al. Serial Anti-Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody Analyses and Outcomes in Children With Demyelinating Syndromes. *JAMA Neurol*, 2019. 77(1).
- Wildemann B, Jarius S, Schwarz A et al. Failure of alemtuzumab therapy to control MOG encephalomyelitis. *Neurology*, 2017. 89(2):207-9.
- Wong Y Y M, Hacohen Y, Armangue T et al. Paediatric acute disseminated encephalomyelitis followed by optic neuritis: disease course, treatment response and outcome. *Eur J Neurol*, 2018. 25(5):782-786.