

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

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

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

**Entwicklungsstufe: S2k  
2. Aktualisierung als Living Guideline 2023**

**Federführend: Prof. Dr. Bernhard Hemmer, München**

**Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der  
Deutschen Gesellschaft für Neurologie**

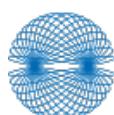
## Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen



Deutsche Gesellschaft  
für Neurologie



Berufsverband  
Deutscher Neurologen



**BVDN**



**DGKJ**

Deutsche Gesellschaft  
für Kinder- und Jugendmedizin e.V.



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



**DGNR**

Deutsche Gesellschaft  
für Neuroradiologie e.V.



**dgppn**

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



**DMGP** **dmsg**

Deutsche  
Multiple Sklerose  
Gesellschaft  
Bundesverband e.V.

Deutschsprachige  
Medizinische  
Gesellschaft für  
Paraplegiologie



**PHYSIO DEUTSCHLAND**

Gesellschaft für  
**Neuropädiatrie**

**ISL**

Selbstbestimmt  
Leben.  
**NEMOS**  
Neuromyelitis optica Studiengruppe



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

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

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

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

**Living Guideline – Version 7.1**

Überarbeitet: November 2023

Gültig bis: November 2024 (Aktualisierung erfolgt

ca. einmal jährlich, bei Bedarf auch eher)

Kapitel: Entzündliche und erregerbedingte Krankheiten

**Zitierhinweis**

Hemmer B. et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2023, 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 TT.MM.JJJJ)

**Korrespondenz**

hemmer@tum.de

**Im Internet**

[www.dgn.org](http://www.dgn.org)

[www.awmf.org](http://www.awmf.org)

## Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V.

## Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

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

## Leitlinienkoordination

**Prof. Dr. Bernhard Hemmer (federführend)**

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

## Editorial Office der DGN

Katja Ziegler / Sonja van Eys

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

## Leitliniengruppe

- Bayas, Prof. Dr. Antonios (Steuerungsgruppe)
- Berthele, Prof. Dr. Achim (Steuerungsgruppe)
- Christe, Katharina (Mandatsträgerin des DVE)
- Domurath, Dr. Burkhard (Mandatsträger AK Neuro-Urologie der DMGP)
- Ebert, Juliane (Mandatsträgerin des DVE)
- Faßhauer, Dr. Edeltraud (Patientenvertreterin / Mandatsträgerin der DMSG)
- Flachenecker, Prof. Dr. Peter
- Gärtner, Prof. Dr. Jutta (Mandatsträgerin der DGKJ)
- Gehring, Dr. Klaus (Mandatsträger des BVDN)
- Heesen, Prof. Dr. Christoph (Steuerungsgruppe)
- Hegen, PD Dr. Harald (Mandatsträger der ÖGN)
- Hemmer, Prof. Dr. Bernhard (Koordinator)
- Henze, Prof. Dr. Thomas
- Huppke, Prof. Dr. Peter (Mandatsträger der DGKJ)
- Kirschner-Hermanns, Prof. Dr. Ruth (Mandatsträgerin der DGU)
- Korn, Prof. Dr. Thomas
- Kümpfel, Prof. Dr. Tania (Mandatsträgerin der NEMOS)
- Lamprecht, Sabine (Mandatsträgerin der ZVK)
- Lüssi, PD Dr. Felix
- Mäurer, Prof. Dr. Mathias (Mandatsträger der DMSG)
- Meier, Dr. Uwe (Mandatsträger des BDN)
- Meyer zu Hörste, Prof. Dr. Gerd
- Oertel, Prof. Dr. Frederike Cosima
- Priller, Prof. Dr. Josef (Mandatsträger der DGPPN)
- Pröbstel, Prof. Dr. Anne-Katrin (Mandatsträgerin der SNG-SSN)
- Rostasy, Prof. Dr. Kevin (Mandatsträger der GNP)
- Sailer, Prof. Dr. Michael (Mandatsträger der DGNR (Neurorehabilitation))
- Salmen, PD Dr. Anke (Steuerungsgruppe)

- Scheiderbauer, Dr. Jutta (Steuerungsgruppe, Patientenvertreterin / Mandatsträgerin der ISL)
- Schmidt, Prof. Dr. Markus (Mandatsträger der DGGG)
- Stark, Prof. Dr. Erwin (Steuerungsgruppe, Mandatsträger NeurologyFirst)
- Trebst, Prof. Dr. Corinna (Mandatsträgerin der NEMOS; Steuerungsgruppe)
- Trollmann, Prof. Dr. Regine (Mandatsträgerin der GNP)
- Warnke, Prof. Dr. Clemens (Steuerungsgruppe)
- Wiestler, PD Dr. Benedikt (Mandatsträger der DGNR (Neuroradiologie))
- Wildemann, Prof. Dr. Brigitte (Mandatsträgerin der NEMOS)
- Zimmermann, PD Dr. Uwe (Mandatsträger der DGU)

## Methodische Begleitung

Dr. Susanne Blödt / Simone Witzel / Frauke Schwier

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

## Danksagung

Beratung Kapitel C1: Prof. Dr. Kerstin Hellwig, Bochum

Abbildungen in dieser Leitlinie: Gunther Fuchs, Bad König

Ökotrophologische Beratung: Dr. rer. biol. hum. Dr. Karin Riemann-Lorenz, Hamburg

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>.

# Inhalt

<b>Einführung .....</b>	<b>9</b>
I.    Begründung für die Notwendigkeit einer Leitlinie.....	9
II.    Ziele der Leitlinie .....	9
III.    Betroffenenzielgruppe .....	10
IV.    Versorgungsbereich .....	10
V.    Adressaten und Adressatinnen der Leitlinie .....	10
VI.    Was ist neu? .....	10
VII.    Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick.....	12
<b>A   Multiple Sklerose: Diagnose – Schubtherapie – Immuntherapie .....</b>	<b>16</b>
A.1   Diagnose, Differenzialdiagnose, Prognose.....	16
A.2   MS-Schubtherapie .....	24
A.3   Immuntherapie, Behandlungsschema und Therapieentscheidungen.....	35
A.4   Anhang Begriffsdefinitionen zu klinischen Studien .....	61
<b>B   Immuntherapeutika .....</b>	<b>68</b>
B.1   Beta-Interferone.....	68
B.2   Glatirameroid .....	72
B.3   Dimethylfumarat und Diroximelfumarat .....	75
B.4   Teriflunomid .....	78
B.5   Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptor-Modulatoren.....	82
B.6   Cladribin .....	90
B.7   Natalizumab .....	95
B.8   Anti-CD20-Antikörper.....	99
B.9   Alemtuzumab .....	105
B.10   Andere Immuntherapeutika.....	109
B.11   Sonstige Therapien.....	112
B.12   Tabellarium Studien .....	120
<b>C   Besondere Situationen .....</b>	<b>151</b>
C.1   MS und Schwangerschaft.....	151
C.2   MS bei Älteren, Kindern und Jugendlichen.....	166
C.3   Besonderheiten bei der Therapieumstellung .....	169
<b>D   Symptombezogene Therapie .....</b>	<b>174</b>
D.1   Einleitung.....	174
D.2   Spastik .....	176
D.3   Gangstörung und eingeschränkte Mobilität .....	180

D.4 Ataxie und Tremor.....	182
D.5 Fatigue.....	186
D.6 Kognitive Einschränkungen .....	189
D.7 Störungen der Sexualität.....	192
D.8 Neurogene Dysfunktion des unteren Harntrakts.....	195
D.9 Neurogene Darmfunktionsstörungen .....	201
D.10 Augenbewegungsstörungen .....	203
D.11 Schmerzen .....	205
D.12 Dysarthrie/Dysarthrophonie .....	207
D.13 Dysphagie .....	210
D.14 Depression.....	212
D.15 Paroxysmale Symptome .....	214
D.16 Epileptische Anfälle .....	217
D.17 Multimodale Rehabilitation .....	218
D.18 Palliativmedizinische Versorgung.....	221
<b>E Verwandte Krankheitsbilder: NMOSD, MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen .....</b>	<b>224</b>
E.1 Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD).....	224
E.2 MOG-IgG assoziierte Erkrankungen .....	261
<b>Literatur.....</b>	<b>272</b>
A Multiple Sklerose: Diagnose – Schubtherapie – Immuntherapie .....	272
B Immuntherapeutika .....	280
C Besondere Situationen.....	302
D Symptombezogene Therapie .....	311
E Verwandte Krankheitsbilder: NMOSD, MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen .....	335

## Einführung

### I. Begründung für die Notwendigkeit einer Leitlinie

Die Multiple Sklerose (MS) ist mit ca. 280.000 Betroffenen in Deutschland die häufigste chronisch-entzündliche ZNS-Erkrankung junger Menschen. 2021 war die komplette inhaltliche Neufassung der zuletzt 2012 konzeptionierten Leitlinie als S2k-Leitlinie erschienen. Diese Neufassung war nötig geworden, um die in den letzten Jahren aus intensiver Forschung und Entwicklung gewonnenen neuen Erkenntnisse und Therapiemöglichkeiten zu bewerten und damit die bestmögliche Versorgung von MS-Betroffenen auf dem aktuellen Stand des Wissens zu unterstützen.

Zudem wurde beschlossen, die neu entstandene S2k-Leitlinie als *Living Guideline* laufend zu aktualisieren. Eine solche erste Aktualisierung liegt hier nun vor.

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

### II. Ziele der Leitlinie

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

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

Die Leitlinie folgt grundlegenden medizinethischen Prinzipien, insbesondere *Respekt vor der Autonomie der Patientinnen und Patienten und nicht-Schaden*.<sup>1</sup>

### III. Betroffenenzielgruppe

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

### IV. Versorgungsbereich

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

### V. Adressaten und Adressatinnen der Leitlinie

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

### VI. Was ist neu?

- Die S2k-Leitlinie „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen“ wurde 2021 erstellt und wird seitdem mind. einmal jährlich als Living Guideline durchgesehen und aktualisiert. Hier liegt nun die zweite Durchsicht und Überarbeitung als Living Guideline vor.
- Der Leitliniengruppe, die die Aktualisierung der Leitlinie als Living Guideline für das Jahr 2023 vorgenommen hat, gehören insgesamt 37 Mitglieder an. 15 Empfehlungen und Statements wurden zwischen Mai und November 2023 in zwei Videokonferenzen, einer Präsenzveranstaltung und einer Online-Abstimmung nach der Delphi-Methode überarbeitet oder neu erstellt; alle unveränderten

---

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

Empfehlungen wurden rekonsentiert. Alle Statements und Empfehlungen beruhen auf der im November 2023 verfügbaren Evidenz.

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

In der hier vorliegenden Living Guideline wurden gegenüber der letzten Ausgabe 2022/23 folgende Aktualisierungen und Ergänzungen vorgenommen:

- Das zwischenzeitlich neu zugelassene Ublituximab wurde analog zu den bereits vorhandenen anti-CD20 Antikörpern der Wirksamkeitskategorie 3 zugeordnet (Kapitel A).
- Neue Diagnosekriterien und die Ergebnisse erster randomisiert-kontrollierter Studien zur Immuntherapie des Radiologisch Isolierten Syndroms (RIS) wurden ergänzt (Kapitel A).
- Erste Daten aus rezenten randomisiert-kontrollierten Studien zur Beendigung der Immuntherapie einer multiplen Sklerose wurden ergänzt (Kapitel A).
- Die Beschreibungen der Einzelsubstanzen zur Immuntherapie der MS wurden redaktionell durchgesehen (Kapitel B).
- Die S1-Leitlinie „Pädiatrische Multiple Sklerose“ (AWMF-Registernummer 022-014) ist inzwischen verfügbar. Die Diagnostik und Therapie der MS im Kindes-/Jugendalter folgt in den Grundsätzen den Leitlinienempfehlungen im Erwachsenenalter.
- Die Empfehlungen zur Immuntherapie der AQP4-IgG positiven NMOSD wurden um den zwischenzeitlich neu zugelassenen therapeutischen Antikörper Ravulizumab erweitert (Kapitel E).

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

## VII. Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

### Diagnostik der MS

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

### Schubtherapie der MS

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

### Immuntherapie der schubförmigen MS

- Die große Zahl von Immuntherapeutika erlaubt zunehmend eine an den Krankheitsverlauf und das individuelle Risikoprofil angepasste Therapie der MS. Ziele der Immuntherapie sollen die Verhinderung bzw. Reduktion von klinischer Krankheitsaktivität und Erhalt der Lebensqualität sein. Ein weiteres Ziel sollte die Reduktion der per Kernspintomographie messbaren subklinischen Krankheitsaktivität sein. Vor Beginn einer Therapie sollen mit der Patientin bzw. dem Patienten realistische Therapieziele vereinbart werden.
- Die Immuntherapie der MS soll sich nach der Aktivität der Erkrankung richten (*Treat to target*). Die Leitlinie hält an diesem Prinzip fest.

- Bei Menschen mit KIS oder MS soll eine Immuntherapie begonnen werden. Unbehandelten Personen mit RRMS soll eine Immuntherapie angeboten werden, wenn mindestens ein klinisch objektivierbarer Schub oder MRT-Aktivität in einem Zeitraum von zwei vorausgegangenen Jahren nachweisbar war.
- Nach den Effekten auf die Reduktion der Schubrate sollen die Immuntherapeutika in 3 Kategorien eingeteilt werden: Wirksamkeitskategorie 1 (Beta-Interferone, Fumarate, Glatirameroid, Teriflunomid); Wirksamkeitskategorie 2 (Cladribin, S1P-Rezeptor Modulatoren); Wirksamkeitskategorie 3 (Alemtuzumab, CD20-Antikörper Ocrelizumab, Rituximab (off-label), Ofatumumab, Ublituximab und Natalizumab)
- Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 sind indiziert, sofern kein *wahrscheinlich hochaktiver* Verlauf vorliegt. Substanzen der Wirksamkeitskategorie 2 und 3 sollen therapienaiven Betroffenen angeboten werden, wenn ein *wahrscheinlich hochaktiver* Verlauf vorliegt.
- Bei therapienaiven Betroffenen ist ein *wahrscheinlich hochaktiver* Verlauf anzunehmen, wenn (a) ein Schub zu einem schweren alltagsrelevanten Defizit nach Ausschöpfen der Schubtherapie geführt hat und/oder (b) bei schlechter Erholung von den ersten beiden Schüben und/oder (c) bei hoher Schubfrequenz und/oder (d) bei Erreichen eines EDSS  $\geq 3.0$  im ersten Jahr und/oder (e) bei Pyramidenbahnbeteiligung im ersten Krankheitsjahr und/oder (f) wenn zum Zeitpunkt der Diagnose folgender MRT-Befund vorliegt:  $\geq 2$  Kontrastmittel aufnehmende (KM+) Läsionen und eine hohe T2-Läsionslast mit besonderer Wichtung spinaler oder infratentorieller Läsionen.
- Bei Betroffenen, die unter einer Therapie mit Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 einen *entzündlich aktiven* Verlauf haben, soll, je nach Ausmaß der Krankheitsaktivität, ein Wechsel auf eine Substanz der Wirksamkeitskategorie 2 oder 3 erfolgen.

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

### Immuntherapie der progradienten MS

- Zur Behandlung der primär progradienten MS sollen nach der aktuellen Studienlage nur die CD20-Antikörper Ocrelizumab und Rituximab (Off-label Use) eingesetzt werden.  
Bei Betroffenen jenseits des 50. Lebensjahrs – insbesondere beim Fehlen von entzündlicher MRT-Aktivität – sollte die Indikation für CD20-Antikörper bei PPMS sehr streng gestellt werden.
- Bei aktiver SPMS kann der Einsatz von Siponimod, Beta-Interferonen, Cladribin und CD20-Antikörpern erwogen werden. Junges Lebensalter, kurze Krankheitsdauer, geringer Behinderungsgrad, überlagerte Schübe oder rasche Zunahme der Behinderung und der Nachweis von entzündlicher Aktivität in der MRT stellen Argumente für eine Immuntherapie dar.

### Therapiedauer und Therapieende

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

### Diagnostik und Therapie der NMOSD

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

## Diagnostik und Therapie der MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen

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

## Symptombezogene Therapie

- MS-Symptome sollen regelmäßig erfragt werden, vorzugsweise mithilfe einer standardisierten Checkliste. Bei funktioneller Beeinträchtigung soll eine entsprechende Behandlung unter Beachtung des Nebenwirkungsprofils angeboten werden.
- Bei eingeschränkter Mobilität soll die nicht medikamentöse Therapie mit einer oder mehreren der vielfältigen, in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurorehabilitation (DGNR) evaluierten Techniken erfolgen. Bei im Vordergrund stehender Fußheberschwäche sollten eine Orthesen-Versorgung oder eine funktionelle Elektrostimulation der peronealen Muskulatur erwogen werden.
- Zur Behandlung beeinträchtigender Fatigue sollen neben den bereits früher empfohlenen nicht medikamentösen Maßnahmen auch körperliches Training (Ausdauertraining in Kombination mit Krafttraining) und kühlende Maßnahmen angeboten werden.
- Bei allen MS-Patientinnen und Patienten soll aktiv nach Störungen der Blasenfunktion (*Neurogene Dysfunktion des unteren Harntrakts/NLUTD*), vor allem nach Pollakisurie/Nykturie, Drangsymptomen, Inkontinenzepisoden, verlangsamter Harnentleerung/Harnverhalt und der Häufigkeit von Harnwegsinfekten in den letzten sechs Monaten gefragt werden. Zur Diagnostik sind neben der Anamnese und der Anzahl der Harnwegsinfekte in den vergangenen sechs Monaten ein Miktionssprotokoll und eine Restharn-Sonographie erforderlich.
- Die Palliativversorgung soll nach den Kriterien der EAN-Leitlinie zur Palliativmedizin der MS, der hier vorliegenden Leitlinie sowie - bei MS-unabhängigen Symptomen und hinsichtlich psychologischer, sozialer und spiritueller Probleme - der Leitlinie der DGP erfolgen.
- Die multimodale Rehabilitation soll immer auf individuell bestehende Beeinträchtigungen (Disabilities) im Sinne der ICF ausgerichtet sein. Auch sollten die Therapieziele gemeinsam von Betroffenen und Therapierenden im Rahmen eines strukturierten Prozesses entwickelt werden.

## A Multiple Sklerose: Diagnose – Schubtherapie – Immuntherapie

### A.1 Diagnose, Differenzialdiagnose, Prognose

#### A.1.1 Definition und Epidemiologie

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

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

Weltweit sind mehr als zwei Millionen Menschen an einer MS erkrankt (Browne et al. 2014). Gemäß aktuellen epidemiologischen Daten aus der vertragsärztlichen Versorgung gesetzlich Versicherter betrug die Prävalenz der MS in Deutschland im Jahr 2019 0,34 % (Holstiege et al. 2022); auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet, entspricht das ca. 280.000 Betroffenen. Dabei war in den letzten Jahren eine deutliche Zunahme der Krankheitsprävalenz zu beobachten (Daltrozzo et al. 2018; Holstiege et al. 2022) – für das Jahr 1997 wurde diese noch auf etwa 120.000 Betroffene in Deutschland geschätzt (Hein et al. 2000). Inwieweit diesem Anstieg eine tatsächliche Zunahme der Erkrankungen oder neue diagnostische Kriterien, die eine frühere Diagnose erlauben, zugrunde liegen, ist unklar.

Nach aktuellen Daten der Betriebskrankenkassen litten 2017 in Deutschland ca. 80% der MS-Betroffenen an einer RRMS, ca. 15% an einer SPMS (sekundär progrediente MS, s.u.) und ca. 5% an einer PPMS (primär progrediente MS, s.u.) (Engelhard et al. 2022).

### A.1.2 Diagnose

Für die Diagnose einer MS sind klinische Symptome und der Nachweis einer *zeitlichen* und *räumlichen Dissemination* (DIT (*dissemination in time*) und DIS (*dissemination in space*)) von Läsionen im ZNS notwendig (s. Abbildung A1).

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

Kriterien für die Diagnose einer <u>schubförmigen MS</u> :		
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*

Die MS ist eine Ausschlussdiagnose. Voraussetzung ist also zusätzlich, dass sich keine bessere Erklärung (*no better explanation* (Thompson et al. 2018)) für die Symptome oder paraklinischen Befunde des oder der Betroffenen finden lässt.

Seit 2001 finden die sogenannten McDonald-Kriterien Anwendung, die es erlauben, die Diagnose einer MS entweder rein klinisch oder mithilfe paraklinischer Befunde ausreichend sicherstellen zu können. Dabei stehen Magnetresonanztomographie (MRT-)Kriterien im Vordergrund, die geeignet sind, bereits nach einem ersten klinischen Ereignis sowohl die räumliche als auch die zeitliche Dissemination feststellen zu können. Diese MRT-Kriterien sind mehrfach überarbeitet und vereinfacht worden. Seit der letzten Überarbeitung der McDonald-Kriterien 2017 (Thompson et al. 2018) kann der Nachweis von liquorspezifischen oligoklonalen Banden den MRT-basierten Nachweis der zeitlichen Dissemination ersetzen.

### A.1.3 Verlaufsformen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Für den Gebrauch dieser Leitlinie schlägt die Leitliniengruppe zusätzlich eine Definition für eine *wahrscheinlich hochaktive* Verlaufsform der MS bei therapienaiven Personen mit schubförmiger MS vor (siehe Statement A27).

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. Die RIS-Kriterien wurden 2023 revidiert und erlauben nun in der Hand der oder des in der MS fachspezifisch trainierten Neurologin oder Neurologen die Diagnose eines RIS auch - anders als die bisher verwendeten Okuda-Kriterien (Okuda et al. 2009) -, wenn mind. ein MRT-Kriterium der räumlichen Dissemination der in den McDonald-Kriterien aus dem Jahr 2017 verwendeten Swanton-Kriterien und zwei weitere Kriterien (Nachweis liquorspezifischer OKBs, mindestens eine Myelonläsion, Nachweis der zeitlichen Dissemination) vorliegen (Lebrun-Frénay et al. 2023; s. Abbildung A2).

**Abbildung A2: Diagnose des RIS (Lebrun-Fréney et al. 2022)****Diagnosekriterien des Radiologisch Isolierten Syndroms: Revision 2023****Die Diagnose eines RIS kann gestellt werden, wenn****I. ... die folgenden Radiologischen Kriterien erfüllt sind:**

Mehrere inzidentelle Marklagerläsionen in der MRT, wie sie typischerweise bei entzündlich-demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS beobachtet werden<sup>a</sup> und die die folgenden Kriterien erfüllen:

- Ovoide, gut umschriebene und homogene Läsionen > 3 mm<sup>2</sup> mit oder ohne Balken-Beteiligung
- mit periventrikulärer, juxtakortikaler, infratentorieller Lokalisation oder im Rückenmark

**und**

Index MRT, das mind. drei der vier folgenden Kriterien der räumlichen Dissemination<sup>b</sup> erfüllt:

- mind. eine Kontrastmittel aufnehmende Läsion oder neun T2-hyperintense Läsionen in Gehirn und Rückenmark
- mind. drei Läsionen periventrikulär
- mind. eine Läsion juxtakortikal
- mind. eine Läsion infratentoriell oder im Rückenmark

**oder**

Index MRT, das mind. eines der vier folgenden Kriterien der räumlichen Dissemination<sup>c</sup> erfüllt:

- mind. eine T2-hyperintense Läsion periventrikulär
- mind. eine T2-hyperintense Läsion kortikal / juxtakortikal
- mind. eine T2-hyperintense Läsion infratentoriell
- mind. eine T2-hyperintense Läsion spinal

**und** zusätzlich zwei der folgenden Kriterien erfüllt:

- (i) Vorhandensein liquorspezifischer OKBs
- (ii) Vorhandensein mindestens einer Läsion im Rückenmark, die mit einer entzündlichen Genese vereinbar ist.
- (iii) Nachweis der zeitlichen Dissemination in einer beliebigen Folge-MRT, definiert als mind. einer neuen MS-typischen T2-hyperintensen oder Kontrastmittel anreichernden Läsion<sup>d</sup>

**II. ...UND keine Ausschlusskriterien vorliegen:**

- aktuelle oder zurückliegende schubförmig-remittierende oder progrediente neurologische Symptome
- Der MRT-Befund korreliert mit einer Auffälligkeit in der neurologischen Untersuchung und ist für die klinisch erkennbare(n) Beeinträchtigung(en) der Person verantwortlich.
- Es liegt ein Krankheitsprozess vor, der den MRT-Befund besser erklären kann.

<sup>a</sup> also nicht besser durch eine mikroangiopathische Genese oder sonstige Marklagererkrankung erklärt.

<sup>b</sup> entsprechend den MS-MRT Kriterien von 2005 (Barkhof-Kriterien).

<sup>c</sup> entsprechend den Swanton-Kriterien.

<sup>d</sup> im Gehirn, wenn eine einzelne Myelon-Läsion die ursprüngliche inzidentelle Auffälligkeit war.

RIS: Radiologisch isoliertes Syndrom

Aus arzneimittelregulatorischer Sicht wichtig ist zudem die Einteilung der MS-Verlaufsformen durch die *European Medicines Agency* (EMA) (EMA 2015).

Sie unterscheidet in RMS (*relapsing MS*: MS mit Schüben), SPMS und PPMS, wobei die RMS die RRMS und SPMS mit überlagerten Schüben (d. h. *aktive SPMS*) umfasst. Das KIS ist keine eigenständige Kategorie, sondern wird für einige Arzneimittel individuell substanzspezifisch definiert.

#### A.1.4 Prognose

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

Dies ist auch bei prognostischen Faktoren zu beachten. Die Zeit bis zum Erreichen eines EDSS von 4 ist als prognostisch relevant beschrieben. Als prognostisch ungünstige demographische Faktoren haben sich in vielen Untersuchungen das männliche Geschlecht und ein späterer Krankheitsbeginn gezeigt. Ein polysymptomatischer Krankheitsbeginn, motorische, zerebelläre oder Sphinktersymptome sowie inkomplett remittierende Schübe oder eine hohe Schubfrequenz zu Beginn gelten ebenfalls als ungünstig (Bergamaschi 2006; Malpas et al. 2020; Le et al. 2021). Ganz aktuelle Untersuchungen an großen Kohorten von Personen mit einem KIS zeigen zudem, dass die in der MRT zum Zeitpunkt der Diagnose festzustellende Läsionslast und die Zunahme an Läsionen in der frühen Krankheitsphase mit dem EDSS korrelieren (Chung et al. 2020; Tintoré et al. 2020).

### A.1.5 Differenzialdiagnosen

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

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

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

Geprüft 2023

**Empfehlung A2 (Konsens):** Außerdem kann die Untersuchung auf eine intrathekale Bildung von Antikörpern gegen Masern-, Röteln- und Varizella-Zoster-Viren (MRZ-Reaktion) erwogen werden. Elektrophysiologische Untersuchungsmethoden (insbes. visuell evozierte Potenziale (VEP)) können vor allem für die Differenzialdiagnostik erwogen werden.

Geprüft 2023

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

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

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

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

*Geprüft 2023*

## A.2 MS-Schubtherapie

### A.2.1 Definition eines MS-Schubs

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

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

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

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

## A.2.2 Therapie des MS-Schubs

### A.2.2.1 Therapie mit Glukokortikosteroiden

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

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

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

#### Die Wahl des GKS-Präparats

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

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

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

*Geprüft 2023*

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

*Geprüft 2023*

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

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

#### **Hoch dosierte orale versus intravenöse Therapie**

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

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

#### Nebenwirkungen

In der Optikusneuritis-Studie waren bei den mit intravenösen GKS behandelten Personen folgende Nebenwirkungen signifikant häufiger: Schlafstörungen, leichte Stimmungsänderungen, Magenverstimmungen, Gesichtsrötung, Gewichtszunahme (Beck et al. 1992). Bei oral mit GKS behandelten Patientinnen und Patienten zeigte eine Cochrane-Analyse mehr Geschmacksstörungen (oral 26/45, i. v. 15/44 Personen) und einen Trend zu mehr Stimmungsschwankungen (oral 13/24, i. v. 7/24) (Burton et al. 2012), die Studie von Le Page et al. mehr Schlafstörungen (oral 77/100, i. v. 63/99) (Le Page et al. 2015).

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

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

*Geprüft 2023*

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.

*Geprüft 2023*

#### Praktische Aspekte in der Durchführung

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

- Neurologische Untersuchung mit bestmöglichlicher Quantifizierung der Defizite (u. a. EDSS)

- Ausschluss eines Infekts (klinisch, laborchemisch) als mögliche Erklärung der Symptomatik (Uhthoff-Phänomen) bzw. Kontraindikation für eine GKS-Therapie
- Blutzuckerspiegel, Elektrolyte
- MRT-Diagnostik bei unklarer klinischer Situation
- Schwangerschaftstest bei unklarem Status

*Geprüft 2023*

**Empfehlung A9 (Konsens):**

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

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

*Geprüft 2023*

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

**Bewertung des Therapieeffekts/Eskalation der Therapie**

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

*Geprüft 2023*

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

Geprüft 2023

### A.2.2.2 Plasmapherese/Immunadsorption

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

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

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

Ein unzureichendes oder fehlendes Ansprechen einer Schubsymptomatik auf GKS mit der Notwendigkeit einer PE schließt ein positives Ansprechen auf GKS bei einem weiteren Schub nicht aus (Ehler et al. 2017). Ob bei nicht ausreichendem Ansprechen

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

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

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

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

*Geprüft 2023*

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

*Geprüft 2023*

Tabelle A1: Schubbehandlung mit Glukokortikosteroiden

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

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

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

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

## Referenzen

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

## A.3 Immuntherapie, Behandlungsschema und Therapieentscheidungen

### A.3.1 Allgemeine Überlegungen zur Immuntherapie

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

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

Weiterhin ist zu beachten, dass sich die Diagnosekriterien im Laufe der letzten zwei Jahrzehnte stark geändert haben, sodass die in vielen Studien untersuchten Kollektive nicht mehr mit heutigen KIS- oder MS-Betroffenen 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-Betroffene, sodass Vergleiche mit historischen Kollektiven kaum möglich sind. Leider fehlen bis heute verlässliche Marker zur individuellen Vorhersage des Langzeitverlaufs, auch wenn klinische, MRT- und Liquorparameter durchaus zur prognostischen Stratifizierung beitragen können (Tintoré et al. 2015). Weiterhin fehlen bisher Prädiktoren für das individuelle Ansprechen auf eine spezifische Immuntherapie.

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

#### Das Dilemma der unzureichenden Definitionen der entzündlichen Aktivität

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

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

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

Als Richtschnur für die behandelnden Neurologinnen und Neurologen, die betroffenen Patientinnen und Patienten und für gesundheitspolitische Entscheidungsgremien wie den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wäre eine

allgemeingültige Definition von *hochaktiv* in der Leitlinie zwar wünschenswert gewesen. Die Daten- und Studienlage lässt eine solche verbindliche Eingruppierung jedoch (noch) nicht zu.

## A.3.2 Behandlungsschema und konkretes Vorgehen

### A.3.2.1 Ziel und Indikation

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

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

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

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

*Geprüft 2023*

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

*Modifiziert 2023*

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

**Empfehlung A16 (Konsens):** Bei Personen mit KIS oder MS soll eine Immuntherapie begonnen werden. Ein Zuwarten ohne Immuntherapie kann unter engmaschiger Überwachung des Verlaufs nach Diskussion mit dem Betroffenen 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.

*Geprüft 2023*

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

### A.3.2.2 Einteilung der Immuntherapeutika

Die Immuntherapeutika unterscheiden sich in ihrer Wirkstärke. In den Zulassungsstudien wurden in erster Linie die Effekte der Immuntherapeutika auf entzündliche Aktivität in einem Therapiezeitraum von zwei Jahren gezeigt. Es ist anzunehmen, dass eine innerhalb von zwei Jahren auftretende Verschlechterung neurologischer Funktionen gerade in der Frühphase der MS oder beim KIS nicht Ausdruck einer sekundären Progression ist, sondern eine durch die Schubaktivität verursachte Behinderungszunahme (Lublin et al. 2014; Koch-Hendriksen et al. 2019; *aber auch:* Kappos et al. 2020).

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

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

*Geprüft 2023*

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

- Wirksamkeitskategorie 1 (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Plazebo von 30–50 %): Beta-Interferone einschl. Peg-Interferon, Dimethylfumarat (kombinierte Analyse der Zulassungsstudien) / Diroximelfumarat, Glatirameroid, Teriflunomid
- Wirksamkeitskategorie 2 (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Plazebo von 50–60 %): Cladribin, S1P-Rezeptor Modulatoren<sup>2</sup>
- Wirksamkeitskategorie 3 (Reduktion der Schubrate um > 60 % im Vergleich zu Plazebo oder > 40 % im Vergleich zu Substanzen der Kategorie 1: Alemtuzumab, CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Ofatumumab, Rituximab<sup>3</sup>, Ublituximab), Natalizumab

*Modifiziert 2023*

<sup>2</sup> Fingolimod, Ozanimod, Ponesimod. Bzgl. Siponimod siehe *Therapieentscheidungen bei sekundär progredienter MS A.3.2.6*

<sup>3</sup> off-label

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

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

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

*Geprüft 2023*

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

#### Therapieindikation bei einem *Demyelinisierenden Ereignis unklarer Signifikanz*

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

*Geprüft 2023*

<sup>4</sup> Zur Anwendung in der Schwangerschaft siehe Kapitel C1.

### Therapieindikation beim RIS

Beim radiologisch isolierten Syndrom (RIS) liegen inzidentell MRT-Befunde vor, die mit einer MS vereinbar sind, ohne dass klinisch oder anamnestisch MS-typische Symptome bestehen oder jemals aufgetreten sind. Die Diagnose eines KIS oder einer MS ist also nicht zu stellen. Vor Feststellung eines RIS ist daher immer mit einer expliziten sorgfältigen Anamnese, klinisch-neurologischen Untersuchung und ggf. Zusatzdiagnostik sicherzustellen, dass keine Befunde vorliegen, die die Diagnose eines KIS oder einer MS nach sich ziehen.

In einer multizentrischen großen RIS-Kohorte ( $n = 451$ ) entwickelten 51 % der Untersuchten ein erstes klinisches Ereignis im Verlauf von zehn Jahren. Als Risikofaktoren ließen sich Alter (< 37 Lj.), oligoklonale Banden im Liquor, infratentorielle und spinale Läsionen identifizieren; bei Vorliegen aller vier Faktoren stieg das Risiko für eine Konversion auf 87 % (Lebrun-Fréneau et al. 2021). Mittlerweile liegen Ergebnisse von zwei kontrollierten Studien zur Behandlung des RIS vor. In einer randomisierten plazebokontrollierten Studie zum Einsatz von Dimethylfumarat beim RIS (Dimethylfumarat  $n=44$ , Plazebo  $n=43$ ) konnte durch DMF das Risiko für ein erstes klinisches demyelinisierendes Ereignis während der 96-wöchigen Studie signifikant reduziert werden (Okuda et al. 2023). In einer zweiten randomisierten Studie konnte die Einnahme von Teriflunomid ( $n=44$ , Plazebo  $n=45$ ) dieses Risiko ebenfalls signifikant reduzieren (Lebrun-Fréneau et al. 2023). Bisher ist jedoch kein immuntherapeutisches Präparat für den Einsatz beim RIS zugelassen.

**Empfehlung A21 (starker Konsens):** Für die Diagnose eines RIS sollten die 2023 revidierten RIS-Kriterien<sup>5</sup> angewandt werden.

*Modifiziert 2023*

**Empfehlung A22 (starker Konsens):** Selbst bei Verwendung der 2023 revidierten RIS-Kriterien<sup>5</sup> sollte bei Personen mit neu diagnostiziertem RIS keine Immuntherapie begonnen werden. Bei Personen mit RIS, bei denen OKB im Liquor nachweisbar sind und in MRT-Verlaufsuntersuchungen wiederholt MS-typische neue Läsionen nachgewiesen werden, kann jedoch eine *off-label* Immuntherapie mit einer Substanz aus der Wirksamkeitskategorie 1 erwogen werden. Betroffene sollen vor Beginn einer solchen Immuntherapie darüber aufgeklärt werden, dass keine Zulassung für den Einsatz von Immuntherapeutika beim RIS vorliegt.

*Modifiziert 2023*

<sup>5</sup> Lebrun-Fréneau et al. 2023a

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

#### Therapiebeginn

**Empfehlung A23 (starker 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. Dabei soll individuell der mögliche Nutzen der Therapie gegen die potenziellen Risiken abgewogen werden.

Geprüft 2023

**Empfehlung A24 (Konsens):** Menschen mit unbehandelter RRMS soll eine Immuntherapie angeboten werden, wenn

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

in einem Zeitraum von zwei<sup>6</sup> vorausgegangenen Jahren nachweisbar war.

Geprüft 2023

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

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

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

**Empfehlung A25 (starker Konsens):** Die Wahl des Medikaments in der Wirksamkeitskategorie 1 soll sich in erster Linie nach den Nebenwirkungen und den Präferenzen/Komorbiditäten der oder des Behandelten richten.

Geprüft 2023

<sup>6</sup> circa

**Empfehlung A26 (Konsens):** Teriflunomid sollte wegen seines teratogenen Potenzials und ausreichend sicherer Alternativen zurückhaltend bei Patientinnen eingesetzt werden, bei denen noch ein Kinderwunsch besteht.

*Geprüft 2023*

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

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

**Statement A27 (Konsens):** Bei *therapienaiven* Betroffenen ist eine MS bei folgenden klinischen Charakteristika *als wahrscheinlich hochaktiv* einzustufen:

- wenn ein Schub zu einem schweren alltagsrelevanten Defizit nach Ausschöpfen der Schubtherapie geführt hat und/oder
- bei schlechter Erholung von den ersten beiden Schüben und/oder
- bei hoher Schubfrequenz:  $\geq 3$  in den ersten zwei (circa) Jahren oder  $\geq 2$  im ersten (circa) Jahr nach Krankheitsbeginn<sup>7</sup> und/oder
- bei EDSS  $\geq 3,0$  im ersten (circa) Krankheitsjahr<sup>7</sup> und/oder
- bei Pyramidenbahnbeteiligung im ersten Krankheitsjahr<sup>7</sup> und/oder
- wenn zum Zeitpunkt der Diagnose folgender MRT-Befund vorliegt:  $\geq 2$  Kontrastmittel aufnehmende (KM+) Läsionen und eine hohe T2-Läsionslast mit besonderer Wichtigkeit spinaler oder infratentorieller Läsionen

*Geprüft 2023*

Für diese wahrscheinlich hochaktiven Patientinnen und Patienten gilt:

<sup>7</sup> bei retrospektiver Beurteilung zum Entscheidungszeitpunkt (keine prospektive Beobachtung bzw. kein Abwarten)

**Empfehlung A28 (Konsens):** Der Beginn einer Immuntherapie mit Substanzen der Wirksamkeitskategorie 2 (S1P-Rezeptor Modulatoren, Cladribin) oder 3 (Natalizumab, CD20-Antikörper) soll therapienaiiven Patientinnen und Patienten angeboten werden, wenn ein *wahrscheinlich hochaktiver* Verlauf vorliegt.<sup>8</sup>

Geprüft 2023

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

Neben dieser am konkreten Bedarf orientierten Auswahl des Immuntherapeutikums (*Treat to target*) wird in den letzten Jahren auch vermehrt der primäre Einsatz hochaktiver Substanzen als Standard der Therapie bei allen Betroffenen in frühen Krankheitsphasen diskutiert (Induktionstherapie, *hit hard and early*) (Ontaneda et al. 2019; Derfuss et al. 2020; Stankiewicz & Weiner 2020). Diese Strategie stützt sich auf einige große Kohortenstudien der letzten Jahre (Brown et al. 2019; Harding et al. 2019; He et al. 2020), die jedoch vor allem aufgrund ihres retrospektiven (nicht randomisierten) Designs kritisch zu diskutieren sind. Ergebnisse aus zwei großen prospektiven randomisierten Studien (DELIVER-MS<sup>9</sup>, TREAT-MS<sup>10</sup>), die die Effekte einer frühen intensivierten Immuntherapie untersuchen, werden erst in einigen Jahren vorliegen.

### Verlaufsuntersuchungen und Therapieanpassung

Um die Therapie der MS individuell optimieren zu können, sind klinische und apparative Verlaufsuntersuchungen notwendig. Bei der MRT-Diagnostik ist zu beachten, dass sich

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

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

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

Gadolinium-haltige Kontrastmittel im Gehirn ablagern können. Auch wenn die langfristigen Folgen dieser Ablagerungen bisher nicht bekannt sind, sollte der Informationsgewinn aus der Kontrastmittelgabe (selbst bei der Anwendung sogenannter zyklischer Kontrastmittel) gegen ein daraus möglicherweise resultierendes Gesundheitsrisiko abgewogen werden (Lukas et al. 2016).

**Empfehlung A29 (Konsens):** Bei unbehandelten, neu diagnostizierten Personen mit RMS sollte nach 6 Monaten und dann alle 12 Monate eine klinische und MRT-gestützte Verlaufskontrolle zur Beurteilung der Krankheitsaktivität erfolgen. Bei MRT-Verlaufsuntersuchungen kann auf die Gabe von Gadolinium-haltigem Kontrastmittel verzichtet werden<sup>11,12</sup>.

*Geprüft 2023*

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

**Empfehlung A30 (starker Konsens):** Bei behandelten RMS-Betroffenen sollten nach Einleiten der Therapie oder nach Wechsel des Medikaments regelmäßige (z. B. alle drei bis sechs Monate) klinische Kontrollen erfolgen. Zusätzlich sollten MRT-Kontrollen<sup>12</sup> sechs Monate und 18 Monate nach Therapiestart erfolgen. Anschließend sollte die Frequenz von MRT-Kontrolluntersuchungen abhängig gemacht werden vom Verlauf der Erkrankung und dem Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Bei MRT-Kontrolluntersuchungen sollte kein Kontrastmittel gegeben werden.

*Geprüft 2023*

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

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

<sup>12</sup> zu den technischen Standards der MRT siehe Empfehlung A1

**Statement A31 (Konsens):** Der Verlauf der RMS ist als *entzündlich aktiv* einzustufen, wenn bei behandelten Personen zu einem Zeitpunkt nach dem sechsten Monat nach dem Beginn einer Immuntherapie

- mindestens ein klinisch eindeutig objektivierbarer Schub *oder*
- ein klinischer Schub (der sich klinisch /zusatzdiagnostisch nicht eindeutig objektivieren lässt) und  $\geq 1$  neue MS-typische Läsion<sup>13</sup> in der MRT *oder*
- zu mindestens zwei Zeitpunkten  $\geq 1$  neue MS-typische Läsion<sup>13</sup> in der MRT in einem Zeitraum von bis zu zwei (circa) Jahren nachweisbar sind *oder*
- zu einem Zeitpunkt eine deutliche Zunahme der T2-Läsionslast in der MRT nachweisbar ist.

Geprüft 2023

**Empfehlung A32 (Konsens):** Bei Personen, die unter einer Therapie mit Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 einen *entzündlich aktiven* Verlauf haben, soll, je nach Ausmaß der Krankheitsaktivität, ein Wechsel auf eine Substanz der Wirksamkeitskategorie 2 oder 3 erfolgen. Wie auch bei Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 sollen bei den Wirksamkeitskategorien 2 und 3 spezifische individuelle Aspekte der Patientinnen und Patienten (u. a. Nebenwirkungen, Art der Applikation, Monitoring, Wirkdauer, Komorbiditäten) bei der Wahl des Medikaments berücksichtigt werden. Ein Wechsel innerhalb der Substanzen der Kategorie 1 oder auf ein höher dosiertes Beta-Interferon sollte nur erwogen werden, wenn individuelle Gründe der oder des Behandelten gegen einen Wechsel in die Wirksamkeitskategorie 2/3 sprechen.

Geprüft 2023

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

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

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

**Statement A33 (Konsens):** Die gepulst durchgeführten Therapien mit Alemtuzumab und Cladribin verfolgen das Ziel der Immunrekonstitution, die zu einer langfristigen Stabilität der Erkrankung ohne weitere Immuntherapie nach Applikation der zugelassenen Therapiezyklen führen soll. Dieses Therapieziel wird von einem Teil der behandelten Personen erreicht. Kontrollierte prospektive Studien, die Therapiestrategien bei erneutem Auftreten von Krankheitsaktivität vor sowie nach Ausschöpfen der zugelassenen Therapiezyklen untersuchen, existieren nicht. Das Langzeitrisiko der Substanzen ist noch nicht ausreichend bekannt. Insgesamt kann daher bislang noch keine Aussage darüber getroffen werden, ob eine gepulste Therapiestrategie einer Dauertherapie überlegen ist.

Geprüft 2023

### Immuntherapeutika der Wirksamkeitskategorien 2 und 3

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

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

**Empfehlung A34 (Konsens):** Bei der Auswahl eines Medikaments aus der Kategorie 2 soll in Diskussion mit der Patientin bzw. dem Patienten eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Geprüft 2023

Für die Medikamente der Wirksamkeitskategorie 3 sind Sicherheitsaspekte zu beachten, hier in erster Linie die Gefahr einer therapieassoziierten *progressiven multifokalen Leukenzephalopathie* (PML) unter Natalizumab und komplikativer Verläufe nach einer Therapie mit Alemtuzumab. Die Therapie mit CD20-Antikörpern birgt v. a. das Risiko infektiöser Komplikationen, insbesondere bei therapie-assozierter

Hypogammaglobulinämie. Ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer PML ist für MS-Betroffene unter Therapie mit CD20-Antikörpern bisher jedoch nicht bekannt. Bei Natalizumab ist im Falle eines Absetzens bei Therapieumstellung zusätzlich eine mögliche überschießende Wiederkehr von Erkrankungsaktivität (*rebound*) zu bedenken.

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

*Geprüft 2023*

**Empfehlung A36 (starker Konsens):** Bei JCV-Antikörper-seronegativen Personen soll bei der Auswahl eines Medikaments der Kategorie 3 in Diskussion mit der oder dem Betroffenen eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung zwischen Natalizumab und einem CD20-Antikörper erfolgen.

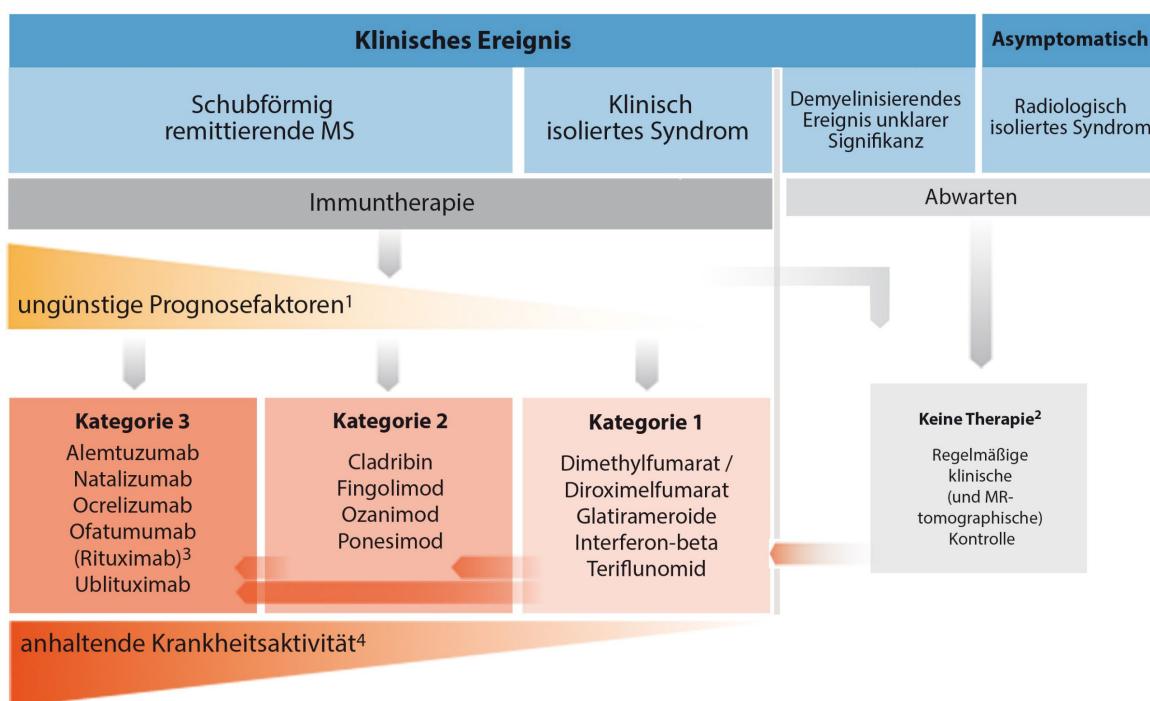
*Modifiziert 2023*

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

**Empfehlung A37 (starker Konsens):** Personen mit negativem JCV-Antikörperstatus sollen unter Therapie mit Natalizumab regelmäßig klinisch, serologisch (Statuskontrolle alle sechs Monate) und in der cMRT (jährlich) überwacht werden.

*Geprüft 2023*

Abbildung A2: Therapiealgorithmus bei Ersteinstellung/Eskalation



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

Therapienave Personen sind als *wahrscheinlich hochaktiv* einzustufen, wenn ein Schub zu einem schweren alltagsrelevanten Defizit nach Ausschöpfen der Schubtherapie geführt hat u./o. bei schlechter Erholung von den ersten beiden Schüben u./o. bei hoher Schubfrequenz ( $\geq 3$  in den ersten zwei (circa) Jahren oder  $\geq 2$  im ersten (circa) Jahr nach Krankheitsbeginn) u./o. bei EDSS  $\geq 3,0$  im ersten (circa) Krankheitsjahr u./o. bei Pyramidenbahnbeteiligung im ersten Krankheitsjahr u./o. wenn zum Zeitpunkt der Diagnose folgender MRT-Befund vorliegt:  $\geq 2$  Kontrastmittel aufnehmende (KM+) Läsionen und eine hohe T2-Läsionslast mit besonderer Wichtigkeit spinaler oder infratentorieller Läsionen (A27).

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

<sup>3</sup> off-label

<sup>4</sup> Als Zeichen von anhaltender Krankheitsaktivität nach mind. sechs Monaten Immuntherapie können folgende Faktoren gelten:  $\geq 1$  klinisch objektivierbarer Schub o. 1 nicht eindeutig zu objektivierender Schub und  $\geq 1$  neue MS-typische Läsion in der MRT o. zu  $\geq 2$  Zeitpunkten  $\geq 1$  neue MS-typische Läsion in der MRT o. zu einem Zeitpunkt eine deutliche Zunahme der T2-Läsionslast in der MRT. (A31)

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

**Empfehlung A38 (Konsens):** Unter Therapie mit Natalizumab soll nach JCV-Serokonversion (Index  $\geq 0,9$ ) eine zeitnahe Umstellung auf eine andere Substanz erfolgen. Bei einer Therapiedauer von unter 24 Monaten soll dies spätestens nach 24 Monaten Gesamttherapiedauer erfolgen. Bei JCV-Serokonversion mit einem Index von  $< 0,9$  kann eine Weiterführung der Natalizumab-Therapie auch über eine Gesamtdauer von mehr als 24 Monaten unter engmaschiger Kontrolle des JCV-Antikörperindex erwogen werden, solange der Index unter 0,9 bleibt. Wenn die Behandlung nach mehr als 24 Monaten trotz positivem Anti-JCV-Antikörper-Test und Abwägung von Behandlungsalternativen fortgeführt wird, sollen die zerebralen MRT-Kontrollen mindestens halbjährlich erfolgen.

*Geprüft 2023*

Für eine Therapie mit Natalizumab mit einem verlängerten Dosierungsintervall, z. B. sechswöchentlich, kann auf der Grundlage der zur Verfügung stehenden Information keine Empfehlung formuliert werden (s. Kapitel B7). Die Verabreichung mit einem verlängerten Intervall ist weiterhin nicht zugelassen (off-label).

Die inzwischen vorliegenden Langzeitsicherheitsdaten zu Rituximab und mit Einschränkungen zu Ocrelizumab (Hauser et al. 2020; Wolinsky et al. 2020; Chisari et al. 2021) deuten auf ein besseres Sicherheitsprofil dieser Substanzen im Vergleich zu Alemtuzumab und Natalizumab bei JCV-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten hin.

**Empfehlung A39 (Konsens):** Bei JCV-Antikörper-seropositiven Patientinnen und Patienten, unabhängig von der Index-Höhe, sollten CD20-Antikörper in der Wirksamkeitskategorie 3 die Therapie der ersten Wahl sein.

*Modifiziert 2023*

**Empfehlung A40:** Bei JCV-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten (Index  $\geq 1,5$ ) soll Natalizumab nur in Ausnahmefällen und max. 24 Monate lang verabreicht werden (**starker Konsens**). Bei JCV-Antikörper-positiven Patientinnen und 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 Patientinnen und Patienten mit einem Index von  $< 0,9$  kann eine Therapie mit Natalizumab über mehr als 24 Monate erwogen werden, wenn der Einsatz von CD20-Antikörpern nicht möglich ist (**Konsens**).

*Geprüft 2023*

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

**Empfehlung A41 (starker Konsens):** In der Wirksamkeitskategorie 3 sollte Alemtuzumab nur noch zum Einsatz kommen, wenn eine Therapie mit Natalizumab oder CD20-Antikörpern nicht möglich ist oder diese Therapien wegen Nebenwirkungen oder Therapieversagen beendet werden müssen.

*Geprüft 2023*

**Empfehlung A42 (starker Konsens):** Alemtuzumab soll wegen der hohen Nebenwirkungsrate und den damit verbundenen Anforderungen an das Langzeitmonitoring nur in Zentren eingesetzt werden, die über Erfahrung mit dem Medikament verfügen, die die Möglichkeit der intensivmedizinischen Behandlung haben und die das Langzeitmonitoring sicherstellen können.

*Geprüft 2023*

Zudem ist für alle Wirksamkeitskategorien zu empfehlen:

**Empfehlung A43 (Konsens):** Treten unter einem der Immuntherapeutika Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten ohne Hinweis auf Krankheitsaktivität auf, sollte ein horizontaler Wechsel in einer Wirksamkeitskategorie unter Berücksichtigung möglicher Interaktionen zwischen den Medikamenten vorgenommen werden.

*Geprüft 2023*

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

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

**Empfehlung A44 (Konsens):** Zur Behandlung der primär progredienten MS sollen nach der aktuellen Studienlage nur CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Rituximab<sup>14</sup>) eingesetzt werden.

*Geprüft 2023*

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

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

**Empfehlung A45 (Konsens):** Bei Betroffenen jenseits des 50. Lebensjahrs – insbesondere beim Fehlen von entzündlicher MRT-Aktivität – sollte die Indikation für CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Rituximab<sup>15</sup>) bei PPMS sehr streng gestellt werden.

*Geprüft 2023*

**Empfehlung A46 (Konsens):** Da Therapiealternativen fehlen, kann im individuellen Fall bei PPMS-Betroffenen jenseits des 50. Lebensjahrs bei rascher Zunahme von Behinderung mit drohendem Verlust von Selbstständigkeit ein Therapieversuch mit CD20-Antikörpern (Ocrelizumab, Rituximab<sup>16</sup>), zunächst begrenzt auf zwei Jahre und unter klarer Vereinbarung der Therapieziele, erwogen werden.

*Geprüft 2023*

<sup>14</sup> off-label

<sup>15</sup> off-label

<sup>16</sup> off-label

**Empfehlung A47 (Konsens):** Andere Substanzen (insb. Mitoxantron, wiederholte Methylprednisolon-Pulstherapie, Beta-Interferone, Glatirameroid, intrathekale Steroidtherapie) sollten bei der PPMS nicht zur Immuntherapie verwendet werden, da die Evidenz für eine Wirksamkeit fehlt und die Therapien mit relevanten Nebenwirkungen und Einschränkung der Lebensqualität verbunden sind.

Geprüft 2023

#### Anmerkung zum Off-label Use von Rituximab

Die Leitliniengruppe hat sich dafür entschieden, die CD20-Antikörper Ocrelizumab, Ofatumumab, Ublituximab und Rituximab als eine gemeinsame Substanzklasse anzusehen und zu bewerten, auch wenn Rituximab für die Behandlung der MS nicht zugelassen ist – es sich also um einen sogenannten Off-label Use (OLU) handelt. Tragende Gründe für diese Einschätzung waren, dass die Entwicklung und die klinische Evaluation von Ocrelizumab klar auf den Vorbefunden der Phase II Studien mit Rituximab beruhen. Auch hinsichtlich der wesentlichen pharmakologischen Eigenschaften sind die beiden therapeutischen Antikörper „quasi identisch“, und große Kohortenstudien belegen die langfristige Wirksamkeit von Rituximab in der MS-Therapie. Inzwischen liegt auch eine randomisierte Phase III Studie vor, die eine Überlegenheit von Rituximab über Dimethylfumarat nachweisen konnte (Svenningsson et al. 2022). Außerdem war es bis zur Zulassung und Markteinführung von Ocrelizumab gängige Praxis, MS-Betroffene mit Rituximab zu behandeln. Die Möglichkeit zu schaffen, die Therapie dieser Patientinnen und Patienten leitliniengerecht fortzusetzen, ohne ein nie gänzlich auszuschließendes Risiko eines Therapiewechsels in Kauf nehmen zu müssen, erschien der Leitliniengruppe als wesentlich. Inzwischen wurde Rituximab auch neben Glatirameracetat und Cladribin als die ersten drei Medikamente zur Behandlung der MS von der WHO auf die Liste der essenziellen Medikamente (Essential Medicines List, EML) aufgenommen. Gleichwohl sind bei einer Anwendung von Rituximab im Off-label Use Haftungsaspekte und die OLU-typischen besonderen Bedingungen der Erstattungsfähigkeit zu beachten. Eine Erstbehandlung mit Rituximab ist dabei nicht primär behandlungsfehlerhaft und das Haftungsrisiko klar umschrieben, stellt jedoch besondere Anforderungen an die schriftliche Aufklärung des oder der Behandelten (Walter et al. 2020).

Die Leitlinie empfiehlt nicht, Rituximab dem Ocrelizumab, Ofatumumab oder Ublituximab grundsätzlich vorzuziehen – hierfür gäbe es zurzeit keinerlei medizinische

Begründung. Bezuglich der Anwendung von Rituximab gemeint ist nur ein „Auch“, kein „Anstatt“ – und stets unter Bedingungen eines Off-label Use.

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

Für die SPMS liegen bisher nur für Beta-Interferone, Siponimod und – mit Einschränkungen – für Mitoxantron ausreichend große randomisierte und kontrollierte Studien vor. Interferon-beta 1b ist für die Behandlung der SPMS zugelassen, solange diese mit Schüben einhergeht; Interferon-beta 1a s. c. für die Behandlung der RMS. Allerdings zeigen diese Substanzen allenfalls eine marginale Wirksamkeit und können zur Verschlechterung verschiedener MS-Symptome (u. a. Fatigue, Spastik, Depression) führen. Siponimod ist für die Behandlung der *aktiven* SPMS, definiert durch Schübe oder MRT-Aktivität, zugelassen. Die Wirksamkeit ist moderat. Mitoxantron ist zwar für die Behandlung einer hochaktiven schubförmigen MS, die zu einer sich rasch entwickelnden Behinderung führt, zugelassen, die Wirksamkeit von Mitoxantron bei *nicht aktiver* SPMS ist jedoch nicht belegt, und die Anwendung von Mitoxantron in der MS-Therapie ist grundsätzlich nicht mehr zu empfehlen (siehe Empfehlung A19).

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

**Empfehlung A48 (starker Konsens):** Für Therapieentscheidungen bei der SPMS soll eine Klassifizierung in *aktive* und *nicht aktive* SPMS erfolgen.

Geprüft 2023

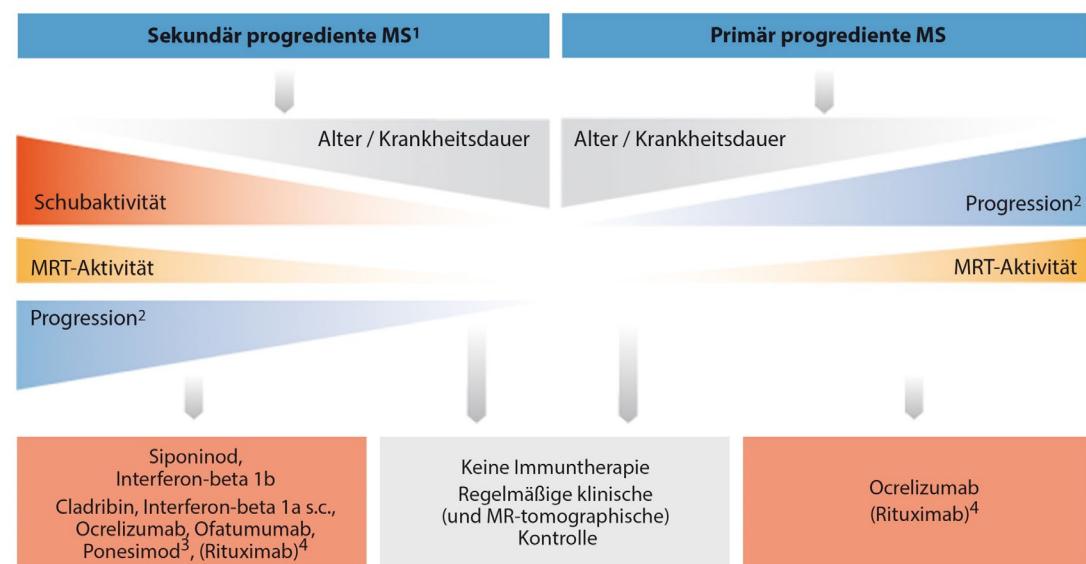
**Statement A49 (Konsens):** Nach der aktuellen Studienlage stehen nur für die *aktive* SPMS, definiert durch den Nachweis von Schubaktivität oder neuen Läsionen in der MRT, wirksame Immuntherapeutika zur Verfügung.

Geprüft 2023

**Empfehlung A50 (Konsens):** Bei nicht therapierten Personen mit *aktiver* SPMS in Form von Schüben kann der Einsatz von Siponimod, Beta-Interferonen, Cladribin, Ponesimod und CD20-Antikörpern erwogen werden. Junges Lebensalter, kurze Krankheitsdauer, geringer Behinderungsgrad, überlagerte Schübe oder rasche Zunahme der Behinderung und der Nachweis von entzündlicher Aktivität in der MRT stellen Argumente für eine Immuntherapie dar.

Geprüft 2023

Abbildung A3: Therapiealgorithmus bei chronisch progredienter MS



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

<sup>2</sup> In Einzelfällen rechtfertigt eine rasche Zunahme der Behinderungsprogression auch ohne Nachweis von MRT-Aktivität eine (zeitlich limitierte) Immuntherapie – mit dem Ziel, die Unabhängigkeit des oder der Betroffenen zu erhalten (A51).

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

<sup>4</sup> off-label

**Empfehlung A51 (Konsens):** Bei nicht behandelten Personen mit *nicht aktiver* SPMS sollte keine Immuntherapie eingeleitet werden. Im individuellen Fall kann jedoch, da Therapiealternativen fehlen, bei Betroffenen mit rascher Zunahme von Behinderung mit drohendem Verlust von Selbstständigkeit ein Therapieversuch, zunächst begrenzt auf zwei Jahre, mit einem CD20- Antikörper analog zur PPMS

erwogen werden.<sup>17</sup> Die fehlende Evidenz und die Risiken der Therapie sollten ausführlich mit der oder dem Betroffenen besprochen werden.

*Geprüft 2023*

**Empfehlung A52 (starker Konsens):** Bei RMS-Betroffenen, die unter einer laufenden Immuntherapie in eine SPMS konvertieren, soll die Immuntherapie überprüft werden.

*Geprüft 2023*

**Empfehlung A53 (Konsens):** Bei Personen, die unter einer Therapie mit Wirksamkeitskategorie 1 Medikamenten eine *nicht aktive* SPMS entwickeln, sollte die Therapie beendet werden. Danach sollen Patientinnen und Patienten engmaschig klinisch und MR-tomographisch überwacht werden, um die Entwicklung einer *aktiven* SPMS zu erkennen und eine hieran angepasste Immuntherapie beginnen zu können<sup>18</sup>.

*Geprüft 2023*

**Empfehlung A54 (starker Konsens):** Bei Patientinnen und Patienten, die unter einer Therapie mit Cladribin und Alemtuzumab eine *nicht aktive* SPMS entwickeln, sollte diese Therapie nicht fortgesetzt werden.

*Geprüft 2023*

**Empfehlung A55 (Konsens):** Bei Personen, 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.

*Geprüft 2023*

<sup>17</sup> Rituximab off-label

<sup>18</sup> Auf die Möglichkeit einer Individuallösung gemäß Empfehlung A51 wird verwiesen.

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

2023 wurden erste Ergebnisse aus randomisierten prospektiven Studien zur Beendigung oder Unterbrechung von Immuntherapien präsentiert bzw. publiziert.

In der sogenannten „DISCOMS“- Studie (Phase IV Studie in einem multizentrischen, Rater-verblindeten Non-Inferiority Design) konnte eine Nichtunterlegenheit der Therapieunterbrechung gegenüber einer Fortsetzung nicht gezeigt werden. Eingeschlossen wurden MS-Patientinnen und Patienten, die mindestens 55 Jahre alt waren und unter einer kontinuierlichen Immuntherapie keinen Schub in den letzten 5 Jahren und keine MRT-Aktivität in den letzten 3 Jahren gehabt hatten. Mehr als 90% der Teilnehmer hatten ein Medikament der Wirksamkeitskategorie 1.

In einem Beobachtungszeitraum von 2 Jahren hatten 16 von 131 (12,2%) derjenigen, die die Immuntherapie unterbrachen und sechs von 128 Teilnehmern (4,7%) in der Gruppe derjenigen, die die Immuntherapie fortführten, entweder einen Schub oder eine neue oder sich vergrößernde T2-Läsion. Das definierte Nicht-Unterlegenheitskriterium wurde damit nicht erfüllt. Schübe traten insgesamt selten auf (drei Schübe in der Gruppe der Unterbrecher, ein Schub unter fortgesetzter Therapie). Allerdings zeigte sich als ein sekundärer Studienendpunkt, dass die Therapieunterbrechung zu einem signifikanten Anstieg der Patientenzufriedenheit führen kann (Corboy et al. 2023).

Die Ergebnisse der sog. „DOT-MS“-Studie<sup>19</sup> sind bisher nicht publiziert, wurden aber auf Kongressen präsentiert<sup>20</sup>. In dieser niederländischen Studie wurden Betroffene mit schubförmiger MS eingeschlossen, die eine Immuntherapie der Wirksamkeitskategorie 1 erhielten und über die vorhergehenden 5 Jahre keine Schübe und keine signifikante MRT-Aktivität, definiert als 3 oder mehr neue T2-Läsionen oder 2 oder mehr Kontrastmittel aufnehmende Läsionen, gezeigt hatten.

Die Studie wurde wegen hoher Krankheitsaktivität vorzeitig beendet. Zum Zeitpunkt des Studienabbruchs waren 89 Patienten in die Studie eingeschlossen; das mittlere Alter betrug 53 Jahre (Spanne 35-71 Jahre). Nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 19 Monaten hatten 8 von 45 (17,8%) Patientinnen und Patienten der Unterbrechergruppe klinische oder MRT-Aktivität (mind. 3 neue T2-Läsionen oder mind. 2 Kontrastmittel aufnehmende Läsionen) gezeigt, wohingegen dies bei keinem Behandelten der Kontrollgruppe beobachtet wurde.

<sup>19</sup> DOT-MS: Discontinuing disease-modifying therapies in stable relapsing - onset multiple sclerosis (NCT04260711)

<sup>20</sup> Elina Coerver et al. Discontinuation of first-line disease-modifying therapy in stable multiple sclerosis (DOT-MS): an early-terminated multicenter randomized controlled trial. ECTRIMS/ACTRIMS Kongress 2023, Abstract O099/1281; Multiple Sclerosis Journal, 2023. 29(3S): 76

Mindestens eine weitere prospektive Studie, die STOP-I-SEP Studie, untersucht gegenwärtig die Effekte der Therapieunterbrechung bei über 50-jährigen Patientinnen und Patienten mit SPMS<sup>21</sup>.

Auch wenn die bisherigen Absetzstudien ein Wiederauftreten von Krankheitsaktivität auf Gruppenebene zeigen, bleibt für die individuelle Therapie die pathophysiologische Erwägung gültig, dass mit zunehmendem Alter bzw. Dauer der Erkrankung die entzündliche Krankheitsaktivität eher zurückgeht und deshalb die Nettoeffekte der Immuntherapien abnehmen. Entsprechend zeigen auch einige Kohortenstudien, dass Personen, die nach einem stabilen Verlauf ihre Therapie abgesetzt hatten, in der Folge nicht vermehrt unter Schüben litten (Kister et al. 2016, 2018; Kaminsky et al. 2020). Außerdem steigt unter vielen Immuntherapeutika mit zunehmendem Alter das Risiko für Nebenwirkungen (z. B. Infektionen), wenngleich die Datenlage hierzu insgesamt sehr begrenzt ist.

Hinsichtlich der Möglichkeit einer Beendigung oder Unterbrechung einer Immuntherapie sind neben den Personen, die in die sekundär progrediente Phase übertreten (siehe A.3.2.6), auch Patientinnen und Patienten mit schubförmigem Verlauf zu adressieren:

**Empfehlung A56<sup>22</sup> (starker Konsens)**: Bei Personen, die vor Einleiten der Immuntherapie eine geringe Krankheitsaktivität aufwiesen und unter der bisherigen Therapie mit einem Medikament der Wirksamkeitskategorie 1 keine Krankheitsaktivität zeigen, kann bei entsprechendem Wunsch der oder des Behandelten nach einem Zeitraum von mindestens fünf Jahren eine Therapiepause erwogen werden. Betroffene sollen darüber aufgeklärt werden, dass der Zeitraum von fünf Jahren nicht evidenzbasiert ist und es mit dem Absetzen der Therapie wieder zu Krankheitsaktivität kommen kann.

*Modifiziert 2023*

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

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

<sup>21</sup> STOP-I-SEP: Disease modifying therapies withdrawal in inactive secondary progressive multiple sclerosis patients older than 50 years (NCT03653273)

<sup>22</sup> Die Empfehlung ist nicht dahingehend interpretierbar, dass unter der dort beschriebenen Konstellation eine Überprüfung der Therapie grundsätzlich angestoßen werden muss oder eingefordert werden kann. Eine Therapiepause setzt immer den Wunsch der Patientin / des Patienten voraus.

**Empfehlung A57 (starker Konsens):** Bei Personen, die nach einer Behandlung mit Cladribin oder Alemtuzumab keine Krankheitsaktivität zeigen, soll zunächst keine andere Immuntherapie erfolgen. Im weiteren Verlauf sollen regelmäßig klinische und MRT-Kontrollen erfolgen.

*Geprüft 2023*

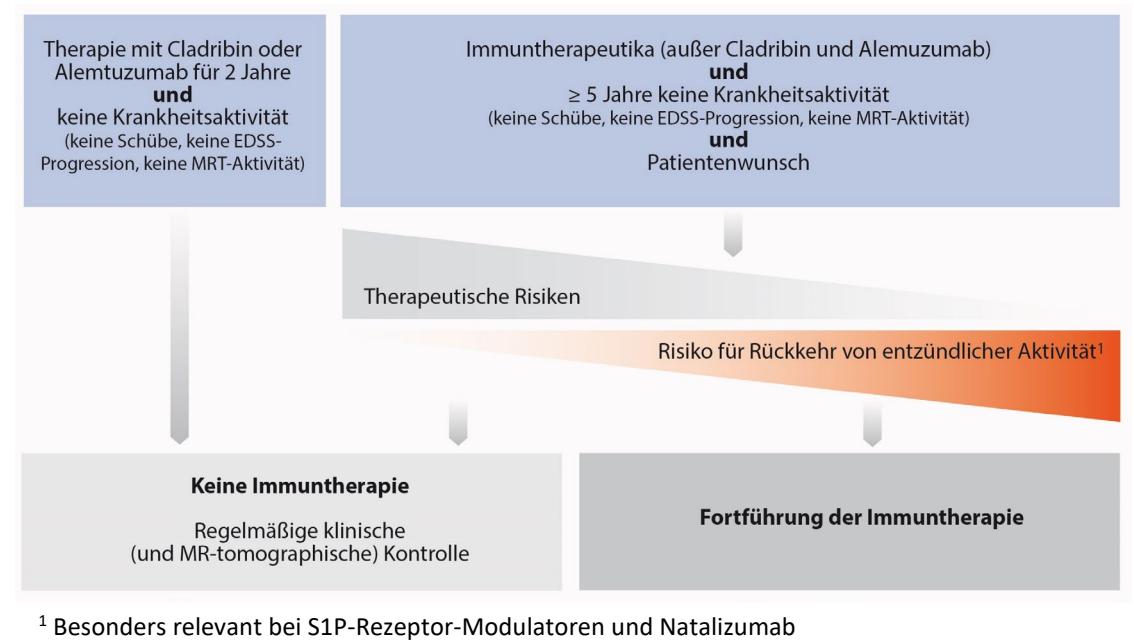
**Empfehlung A58 (starker Konsens):** Die Therapiedauer bei Patientinnen und Patienten ohne Krankheitsaktivität unter S1P-Modulatoren, Natalizumab oder CD20-Antikörpern sollte individuell entschieden werden, da hierzu bisher keine Studien vorliegen.

*Geprüft 2023*

**Statement A59 (starker Konsens):** Gegenwärtig kann keine allgemeine Empfehlung zur „Deeskalation“ der Therapie mit Natalizumab (bei fortgesetzt JCV-AK-negativen Personen), S1P-Modulatoren oder CD20-Antikörpern gegeben werden, selbst wenn Betroffene unter der Therapie über z. B. fünf Jahre keine Krankheitsaktivität zeigten.

*Geprüft 2023*

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

**Abbildung A4: Algorithmus für Therapieunterbrechung/-abbruch**

<sup>1</sup> Besonders relevant bei S1P-Rezeptor-Modulatoren und Natalizumab

**Empfehlung A60 (starker Konsens):** Behandelte Patientinnen und Patienten sollten regelmäßig über Nutzen und Risiken einer Fortführung der bestehenden Therapie, der „Deeskalation“ auf eine Alternativsubstanz oder eines Aussetzens der Therapie aufgeklärt werden. Die Aufklärung sollte bei jeder Form der Deeskalation der Therapie mit umfassen, dass die Rückkehr von Krankheitsaktivität in einzelnen Fällen auch über das Ausgangsniveau vor Therapiebeginn hinausgehen kann (sog. rebound, insbesondere nach Absetzen von Natalizumab, Fingolimod oder anderen S1P-Modulatoren) und zu bleibender, irreversibler neurologischer Behinderung führen kann.

Geprüft 2023

**Empfehlung A61 (Konsens):** Entscheiden sich Behandelte und Behandelnde unter Abwägung aller Risiken für eine „Deeskalation“ bzw. eine Therapiepause, sollen sechs und zwölf Monate später und im weiteren Verlauf in zwölfmonatigen Abständen klinische und MRT-Verlaufskontrollen erfolgen. Bei Nachweis von Krankheitsaktivität (siehe Definition der *entzündlich aktiven RMS*) sollte eine Wiederaufnahme bzw. Reescalation der Immuntherapie erfolgen.

Geprüft 2023

## A.4 Anhang Begriffsdefinitionen zu klinischen Studien

### Phasen klinischer Studien

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

### Einschlusskriterien und Gruppengrößen

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

Im Falle der MS sind die Effektstärken oft gering und die erforderlichen Zahlen an Personen oft groß. Dies bedeutet auch, dass aufgrund definierter Einschluss- und Ausschlusskriterien bestimmte Betroffene in der Erprobungsphase nicht mit der Substanz behandelt werden. Dies kann zum Beispiel für Vorbehandlungen, Begleiterkrankungen (z. B. Malignome) und besondere Gruppen (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**

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

MS-Betroffene in der klinischen Routine zeigen daher möglicherweise weniger Entzündungsaktivität als in den zugrunde liegenden Zulassungsstudien. Dies schränkt die Übertragbarkeit auf den klinischen Alltag teilweise ein.

#### **Primäre versus sekundäre Endpunkte**

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

Nur wenn sich der primäre Endpunkt signifikant zwischen der Gruppe mit Prüfsubstanz und der Kontrollgruppe unterscheidet, kann von einem Wirksamkeitsnachweis gesprochen werden. Signifikanz im statistischen Sinne sagt dabei nichts über die Größenordnung oder die klinische Relevanz des Wirksamkeitsunterschieds zwischen Prüf- und Kontrollgruppe aus. Deshalb können Studien durchaus hoch signifikante Ergebnisse zugunsten einer Prüfsubstanz aufweisen, die klinischen Effekte aber sehr gering sein.

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

### Subgruppenanalysen

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

### Studiendauer

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

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

## Klinische Studienendpunkte

### *Schubrate pro Jahr*

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

### *Relative und absolute Risikoreduktion*

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

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

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

### *Bestätigte Behinderungsprogression*

Eine bestätigte Behinderungsprogression (engl.: *confirmed disability progression* (CDP)) liegt vor, wenn über einen definierten Zeitraum (meist 12 oder 24 Wochen) der EDSS um einen definierten Wert zugenommen hat (Wiendl et al. 2015). In Studien wird dies oft mit einer irreversiblen Erkrankungsprogression gleichgesetzt. Die in Studien möglichen Beobachtungszeiträume sind jedoch für die Frage eines Übergangs in eine echte progressive Verlaufsform zu kurz (Kalincik et al. 2015) und vermissen schubbedingte und progressionsbedingte Behinderung. Dies überschätzt Progressionsraten und

überschätzt Therapieeffekte. Ferner gibt die CDP nicht das individuelle Ausmaß der Progression an und ist somit nur eingeschränkt auf den klinischen Alltag zu übertragen.

#### *MS Functional Composite (MSFC)*

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

#### *Patient-reported outcomes*

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

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

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

Insbesondere in früheren Phasen der klinischen Testung (Phase II Studien) mit geringeren Zahlen Behandelter 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) Kontrastmittel aufnehmender Läsionen und seltener auch (3) der Entwicklung von T1 black holes aus Läsionen. Die Ergebnisse müssen nicht mit klinischen Endpunkten übereinstimmen. Technische und klinische Aspekte können die Aussagekraft des MRT einschränken. Eine Standardisierung der MRT-Protokolle ist für die Vergleichbarkeit erforderlich. Die Frequenz neuer Läsionen im MRT nimmt mit zunehmendem Alter und mit zunehmender Krankheitsdauer ab (Tortorella et al. 2005). Insbesondere in höherem Alter sind mikrovaskuläre Läsionen mitunter schwer unterscheidbar von MS-bedingten Läsionen. Zum Risiko einer wiederholten Kontrastmittelapplikation sei auf das Qualitätshandbuch des KKNMS (<https://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de>) 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. Langzeitstudiendaten diesbezüglich fehlen und auf individueller Betroffenenebene 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 zu erwartende Altersmaß hinaus zunehmende Hirnatrophie im MRT (genannt: NEDA-4) (Kappos et al. 2016)

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

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

Wie oben bereits dargestellt, ist eine grundlegende Kenntnis bestimmter Studiencharakteristika essenziell, um eine kritische Einordnung der Ergebnisse

vornehmen zu können. Hier folgen einige weitere Anmerkungen zu Studiendesigns und bestehenden *unmet needs* in den aktuellen Studiensettings.

- Ethisch und hinsichtlich der Praktikabilität sind plazebokontrollierte Studien bei der MS zunehmend schwierig, da ein „Nichtbehandeln“ Betroffene einem unvertretbaren Risiko aussetzt.
- Um eine konsequente Verblindung auch bei unterschiedlicher Verabreichungsweise zu gewährleisten, sind z. B. *double-dummy*-Designs erforderlich, sodass Teilnehmende mit zwei verschiedenen Maßnahmen (z. B. Infusion und Tablette) behandelt werden, von denen eine jeweils das Plazebo darstellt. Dass hierdurch, bei unterschiedlichen Reaktionen auf eine entsprechende Substanz, tatsächlich eine Verblindung für Patientin oder Patient und Behandelnde gegeben ist, kann nicht immer gewährleistet werden. Man versucht, dies durch eine unabhängige Beurteilung (Arzt, der nur für die neurologische Untersuchung zuständig ist) zu umgehen.
- Die Verwendung von Plazebogruppen, aber auch von Vergleichsgruppen mit z. B. einem bereits zuvor bei der betroffenen Person eingesetzten Medikament birgt in der Auswertung von Studien Risiken. Es ist denkbar, dass es zu einseitigen Drop-outs in einer bestimmten Gruppe kommt, welche dann ein Verzerrungsrisiko beinhalten (siehe oben).
- Bei Auswertungen nach dem *intention-to-treat*-Prinzip werden alle Personen, 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 Personen, die z. B. nur eine Einzeldosis erhalten haben, in der Analyse bewertet werden. Für Sicherheitsaspekte kann diese Unterschätzung jedoch gleichermaßen vorliegen. Man kann diesen Effekt abschätzen durch die sog. *Per-Protokoll*-Auswertung und einen Vergleich der Ergebnisse. Beide Ergebnisse sollten nicht entscheidend voneinander abweichen.

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

## B Immuntherapeutika

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

Bezüglich COVID und Immuntherapie (Verläufe und Impfung) sei auf die 1. Aktualisierung der Leitlinie, Webseiten der Fachgesellschaften und die Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) verwiesen.

### B.1 Beta-Interferone

#### Indikation nach Fachinformation

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

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

Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen gelten Rebif® ab dem 2. Lebensjahr und Betaferon® und Extavia® ab dem 12. Lebensjahr als sicher. Avonex® und Plegridy® sollen 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 Beta-Interferonen bei MS ist nicht genau geklärt.

<sup>23</sup> <https://www.mdpi.com/2514-183X/7/1/2>

## Wirksamkeit

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

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

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

Untersuchungen bei SPMS erfolgten mit Interferon-beta 1a und Interferon-beta 1b. Ein Cochrane-Review aus dem Jahr 2012 kommt zu dem Ergebnis, dass die Behinderungsprogression durch die Behandlung nicht aufgehalten werden kann. Bei 41 % der mit Plazebo behandelten und bei 37 % der mit Beta-Interferonen behandelten Patientinnen und Patienten zeigte sich über die Studiendauer von drei Jahren eine Progression (jeweils bestätigt nach sechs Monaten; kein signifikanter Unterschied). Allerdings fand sich bei Betrachtung der überlagerten Schübe, dass diese unter der Therapie seltener auftreten (La Mantia et al. 2012).

Nur zwei kleine monozentrische Studien (Phase IIa) erfolgten zur PPMS. Hier fanden sich gemäß einer Cochrane-Metaanalyse (Rojas et al. 2010) bei sicher erheblichen

methodischen Limitationen keine Hinweise auf ein Aufhalten der Behinderungsentwicklung.

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

Die Wirksamkeit von Beta-Interferonen im Vergleich mit Glatirameracetat wurde in mehreren Vergleichsstudien analysiert. Eine Metaanalyse dieser Arbeiten kommt zu dem Ergebnis, dass die Wirkung vergleichbar ist (Mantia et al. 2014). Interferon-beta 1a i. m. wurde in einer Studie über zwölf Monate mit Fingolimod verglichen (Cohen et al. 2010). Hier zeigte sich eine Überlegenheit von Fingolimod auf die Schubratenreduktion, nicht jedoch auf die Progression. Auch im Vergleich mit Ozanimod zeigte sich Interferon-beta (1a i.m.) unterlegen (Cohen et al. 2019; Comi et al. 2019). Interferon-beta 1a s. c. wurde in einer weiteren Studie auch über ein Jahr gegen Teriflunomid untersucht (Vermersch et al. 2014). Hier ergab sich kein Unterschied in der Schubratenreduktion. Ein Cochrane-Review untersuchte die Vergleichsstudien von Interferon-beta 1a s.c. mit Alemtuzumab (Zhang et al. 2017). Hier ergaben sich eine Überlegenheit der Antikörpertherapie im Hinblick auf eine Reduktion der Schubrate und eine geringe Überlegenheit bezogen auf die Progression. Ebenso wurde 2017 in einer Phase III Studie eine Überlegenheit von Ocrelizumab gegenüber Interferon-beta 1a s.c. gezeigt (Hauser et al. 2017), ebenfalls weniger deutlich für die Progression.

### Nebenwirkungen und Risiken

Die häufigste Nebenwirkung ist das Auftreten grippeähnlicher Symptome wie Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Schüttelfrost oder Fieber. Diese Beschwerden finden sich zu Beginn der Therapie mit Beta-Interferonen häufig und nehmen in der Regel mit Fortsetzung der Injektionen ab. Vor allem bei subkutaner Applikation kann es zu einer lokalen Reaktion an der Injektionsstelle kommen. Diese kann von Erythem, Schmerz und Pruritus bis zu lokaler Entzündung und Nekrosen reichen. 2020 konnte in einer multizentrischen prospektiven Studie gezeigt werden, dass dosisabhängig eine Häufung auch persistierender Kopfschmerzsyndrome unter Interferon-beta Präparaten auftreten kann (Elmazny et al. 2020). Patti et al. konnten zeigen, dass eine abendliche Applikation weniger grippeähnliche Beschwerden macht als eine Gabe am Morgen (Patti et al. 2020).

Unter Interferonen finden sich häufig Neutropenien, Thrombopenien und Erhöhungen der Transaminasen. Gelegentlich finden sich Lymphopenien. Sehr selten kann es zu Nekrosen an den Einstichstellen kommen, die dann zu einem Abbruch bzw. einem

Wechsel der Therapie zwingen. 2017 wurde aus einem kanadischen Register ein erhöhtes Schlaganfallrisiko berichtet (De Jong et al. 2017). Dies wurde jedoch bislang nicht von anderen Studien bestätigt.

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

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

Zum Risiko einer Depression unter einer Therapie mit Interferon-beta siehe Kapitel D.14 in dieser Leitlinie.

#### **Adhärenz/Akzeptanz**

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

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

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

## B.2 Glatiramerode

### Indikation laut Fachinformation

Glatirameracetat (Copaxone® und Biosimilars) ist ein sogenanntes NBCD (*non-biological complex drug*). Es ist angezeigt zur Behandlung der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose. Die Anwendung Glatirameracetat 20 mg einmal täglich ist auch zulässig bei Patientinnen und Patienten nach einem „einmaligen auf eine Multiple Sklerose hinweisenden Ereignis“ (weitestgehend einem KIS entsprechend). Glatirameracetat wird als parenterale Therapie mit 20 mg einmal täglich oder 40 mg dreimal pro Woche s. c. injiziert. Dosisanpassungen nach Gewicht sind nicht notwendig.

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Glatirameracetat bei Kindern und Jugendlichen ist bislang in Studien nicht hinreichend untersucht worden. Die in begrenztem Umfang veröffentlichten Daten (Kornek et al. 2003, Ghezzi et al. 2009; in: Jakimovski et al. 2022) weisen jedoch darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Jugendlichen von 12 bis 18 Jahren, die täglich 20 mg Glatirameracetat subkutan erhalten, mit dem von Erwachsenen vergleichbar ist.

### Wirkmechanismus

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

### 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 zwei Jahren untersucht (Johnson et al. 1995). Dabei war Glatirameracetat der Vergleichsgruppe hinsichtlich der Schubratenreduktion (primärer Endpunkt) überlegen. Ein signifikanter Effekt auf die Zunahme einer über drei Monate anhaltenden Behinderung konnte nicht nachgewiesen werden (siehe Tabelle B2).

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

Studie reduzierte Glatirameracetat signifikant das Risiko einer Konversion in eine RRMS; ein zweiter Schub konnte um ca. ein Jahr hinausgezögert werden.

In einer weiteren Phase III Studie (GALA) wurde die subkutane Gabe von Glatirameracetat 40 mg dreimal die Woche gegenüber Plazebo 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 der Nachbeobachtung der GALA-Studie ergab sich zwischen einem frühen Behandlungsbeginn und einem um 12 Monate verzögerten Behandlungsbeginn kein signifikanter Unterschied in der Schubrate in den einzelnen Jahren des Nachbeobachtungszeitraums von bis zu sechs Jahren. Der Zeitpunkt des Therapiestarts hatte ebenfalls keinen Einfluss auf den Eintritt einer nach sechs Monaten bestätigten Behinderungsprogression über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum (Rieckmann et al. 2021).

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

Eine kürzlich durchgeföhrte offene randomisierte Studie verglich die Wirksamkeit von Glatirameracetat 40 mg dreimal pro Woche (36 Behandelte) mit einer Rituximab-Therapie (37 Behandelte) bei SPMS. Der primäre Endpunkt dieser Studie war der Grad der Behinderung (gemessen mittels EDSS) nach 12 Monaten Behandlung. In beiden Behandlungsgruppen kam es zu einer signifikanten EDSS-Zunahme. Zwischen den Behandlungsgruppen zeigten sich keine signifikanten EDSS-Unterschiede. Zusammengefasst konnten in dieser kleinen Studie bei SPMS-Betroffenen beide Behandlungen das Voranschreiten der Behinderung über einen Zeitraum von 12 Monaten nicht aufhalten (Cheshmavar et al. 2020).

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

**Empfehlung B1 (Konsens):** Biosimilares Glatirameracetat ist in seiner Wirksamkeit mit originärem Glatirameracetat vergleichbar und soll wie das originäre Glatirameracetat angewendet werden. Bei der Verordnung von biosimilarem Glatirameracetat sollen die Betroffenen darüber informiert werden, dass dessen Zulassung erfolgte, nachdem eine Vergleichsstudie eine ähnliche Wirksamkeit des originären Glatirameracetats und des Nachahmer-Präparates auf die MRT-Aktivität gezeigt hatte.

*Geprüft 2023*

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

#### Nebenwirkungen und Risiken

Eine sehr häufige Nebenwirkung ist eine lokale Reaktion an der Injektionsstelle (Rötung, Schmerz, Quaddelbildung, Juckreiz). Eine kosmetisch beeinträchtigende lokale Lipoatrophie ist häufig. In der Zulassungsstudie kam es bei 15 % der Behandelten mindestens einmal unmittelbar nach der Injektion zu einer systemischen Postinjektionsreaktion (Gefäßerweiterung, Brustschmerz, Atemnot oder Herzklopfen) (Johnson et al. 1995).

#### Adhärenz/Akzeptanz

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

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

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

## B.3 Dimethylfumarat und Diroximelfumarat

### Indikation laut Fachinformation

Dimethylfumarat (DMF) ist in Deutschland zur Behandlung von Kindern/Jugendlichen ab dem 13. Lebensjahr und Erwachsenen mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) zugelassen. DMF wird als Hartkapsel (240 mg) zweimal täglich oral eingenommen. Neben dem Originator Tecfidera® steht Dimethylfumarat auch als Generikum zur Verfügung.

Diroximelfumarat (DRF) (Vumerity®) ist in Deutschland zur Behandlung von Erwachsenen mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) zugelassen. DRF wird zweimal täglich eingenommen (jeweils zwei Hartkapseln).

Besteht eine schwere Lymphopenie (< 500/ $\mu$ l), darf eine Therapie mit DMF/DRF nicht begonnen werden.

### Wirkmechanismus

Dimethylfumarat und Diroximelfumarat sind Fumarsäurederivate, die nach peroraler Aufnahme noch im Darm zum wirksamen Metaboliten Monomethylfumarat umgewandelt werden. Dabei wird vor allem bei DMF lokal Methanol frei, das wiederum zu Ameisensäure abgebaut werden kann.

Der Wirkmechanismus ist nicht vollständig verstanden. Beschrieben sind Änderungen der Immunzell-Zusammensetzung und deren Phänotypen und auch ein Einfluss auf die Immunzellmigration. Wesentlich scheint eine Wirkung auf den Transkriptionsfaktor Nrf2 zu sein, es sind aber auch davon unabhängige Mechanismen beschrieben (Linker et al. 2011, Yadav et al. 2019).

### Wirksamkeit

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

Als primäre Endpunkte der Phase III Studien (CONFIRM, DEFINE) wurde der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Schubereignis innerhalb von zwei Jahren (DEFINE; Gold et al. 2012) bzw. die jährliche Schubrate über zwei Jahre (CONFIRM; Fox et al. 2012) festgelegt. Für die Tagesdosis von zweimal 240 mg wurde in beiden Studien eine signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate gegenüber Plazebo erreicht, die relative Risikoreduktion betrug 53 % für DEFINE und 44 % für CONFIRM (49 % in der gepoolten Analyse; Viglietta et al. 2015). Ebenso war die Behinderungsprogression signifikant reduziert, jedoch nur in der DEFINE-Studie (27 % unter Plazebo, 16 % unter DMF 2 x 240

mg/d; relative Risikoreduktion 38 %,  $p = 0,005$ ). Ein Cochrane Review aus 2015 sah Hinweise moderater Qualität, dass die Behandlung mit Dimethylfumarat in einer Dosis von 240 mg zweimal täglich sowohl den Anteil an Behandelten mit Schubereignis als auch die jährliche Schubrate über zwei Jahre im Vergleich zu Plazebo reduziert. Für eine Minderung des Anteils an Patientinnen und Patienten mit progredienter Behinderung besteht eine niedrige Evidenz. Qualitativ hochwertige Daten zur Verbesserung des MRTomographischen Verlaufs liegen nicht vor (Xu et al. 2015).

Im Anschluss an die beiden Zulassungsstudien wurden ca. 1.700 Patientinnen und Patienten in der unverblindeten Fortsetzungsstudie ENDORSE weiter beobachtet. Hierbei wurde entweder die bereits bestehende Therapie mit Dimethylfumarat fortgesetzt oder eine erneute Randomisierung auf Dimethylfumarat zwei- bzw. dreimal täglich vorgenommen. Die Verlängerungsstudie nach mind. fünf Jahren Therapie (hiervon zwei Jahre in DEFINE/CONFIRM und mind. drei Jahre in ENDORSE) zeigte einen anhaltenden Effekt bei geringem Unterschied hinsichtlich der jährlichen Schubrate während der Verlängerungsphase zwischen der Gruppe mit frühem Therapiebeginn und der Gruppe mit verzögertem Therapiebeginn. Der Anteil von Teilnehmern mit einer Zunahme der Behinderung war in der Gruppe mit frühem Therapiebeginn geringer (Gold et al. 2017). Eine anhaltende Wirksamkeit scheint sich auch in der finalen Analyse der ENDORSE Studie nach 13 Jahren zu bestätigen. Zum Studienende waren noch 44% der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in der Studie und im Median 8,36 Jahre behandelt (Gold et al. 2022).

Daten aus großen *real world*-Kohorten sprechen dafür, dass Fingolimod wirksamer ist als Dimethylfumarat (Kalinkic et al. 2019). Zum Vergleich zwischen Dimethylfumarat und Teriflunomid ergaben diese und weitere Studien (Laplaud et al. 2019; Hillert et al. 2022) kein einheitliches Bild; eine Überlegenheit von Dimethylfumarat wurde nur in einer Schweizer Kohortenstudie gesehen (Müller et al. 2023).

In der randomisierten, *Rater*-verblindeten RIFUND Studie war DMF außerdem einer Behandlung mit Rituximab unterlegen (Svenningsson et al. 2022).

Nicht zuletzt mit dem Ziel, die Verträglichkeit der Therapie mit Fumarsäureestern zu verbessern, wurde Diroximelfumarat (DRF) entwickelt. Studien, die die Wirksamkeit von DRF gegenüber Plazebo oder einen aktiven Komparator (einschl. DMF) untersucht haben, liegen nicht vor; die Zulassung basierte im Wesentlichen auf Bioäquivalenzstudien und den zwei bezgl. der primären Wirksamkeit explorativen Phase III Studien EVOLVE-MS-1 und EVOLVE-MS-2: In der Interimsanalyse von 696 Behandelten der laufenden Open-label-Phase III Studie EVOLVE-MS-1 zeigte DRF eine gute Verträglichkeit und eine im Vergleich zu den Phase III Studien von DMF vergleichbare Wirksamkeit hinsichtlich Schubrate und MRT-Parametern (Naismith et al. 2020a).

## Nebenwirkungen und Risiken

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

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

Nachdem mit DRF keine Wirksamkeitsstudien durchgeführt worden sind, wird für diese Substanz vordergründig ein mit DMF vergleichbares Profil hinsichtlich Nebenwirkungen und Risiken angenommen – mit Ausnahme der gastrointestinalen Verträglichkeit. Hier zeigte sich in der EVOLVE-MS-2-Studie für DRF im direkten Vergleich mit DMF eine signifikant bessere gastrointestinale Verträglichkeit innerhalb der ersten fünf Wochen (Naismith et al. 2020b), die sich auch in den Zwischenanalysen der EVOLVE-MS-1 Studie als anhaltend zu bestätigen scheint (Palte et al. 2019; Wray et al. 2022). Wegen des exklusiv bei der Hydrolyse des DRFs entstehenden, renal zu eliminierenden inaktiven Metaboliten 2-Hydroxethyl-Succinimid wird in den USA vom Einsatz von DRF bei Patientinnen und Patienten mit mäßiger bis starker Einschränkung der Nierenfunktion abgeraten.

Unter der Behandlung von MS-Betroffenen mit DMF sind bis September 2023 zwölf PML-Fälle<sup>24</sup> aufgetreten, neun davon nach einer anhaltenden mäßigen bis schweren Lymphopenie, drei aber auch nach einer nur leichten Lymphopenie ( $\geq 800/\mu$ l). Zwei PML-Patientinnen sind verstorben, sieben der Betroffenen haben sich mit bleibenden Defiziten erholt und drei „nicht erholt“ (Lyons et al. 2022/2023). Bei Behandelten mit anhaltender mäßiger Reduktion der absoluten Lymphozytentanzahlen ( $\geq 500/\mu$ l, aber  $< 800/\mu$ l) über mehr als sechs Monate ist die Fortsetzung der DMF-Therapie daher zu überdenken. Tritt eine Lymphopenie < 500/ $\mu$ l auf, muss die Therapie pausiert werden. Bei einer über sechs Monate anhaltenden Lymphopenie < 500/ $\mu$ l muss die DMF-

<sup>24</sup> Mitteilung Biogen GmbH

Therapie beendet werden (Rote Hand Brief 2020). Unter DRF ist bisher kein Fall einer PML aufgetreten. Auch hier ist aber ein Risiko im Sinne eines Klasseneffektes wahrscheinlich.

#### **Adhärenz/Akzeptanz**

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

Daten zur langfristigen Adhärenz bei einer Therapie mit DRF liegen bisher nicht vor.

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

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

## **B.4 Teriflunomid**

#### **Indikation laut Fachinformation**

Teriflunomid (Aubagio® und Generika) ist in Deutschland zur Behandlung von Kindern/Jugendlichen ab 10 Jahren und Erwachsenen mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) zugelassen. Teriflunomid wird einmal täglich als Tablette eingenommen (Erwachsene und Kinder/Jugendliche mit > 40 kg Körpergewicht: Tablette mit 14 mg; Kinder/Jugendliche ≤ 40 g Körpergewicht: Tablette mit 7 mg Teriflunomid).

#### **Wirkmechanismus**

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

Die Einnahme von Teriflunomid bewirkt innerhalb von sechs Wochen eine anhaltende mittlere Abnahme der Leukozytenzahlen um etwa 15 % sowie eine Abnahme der Thrombozytenzahlen um < 10 % (O'Connor et al. 2011; Confavreux et al. 2014). Pharmakokinetische Besonderheiten von Teriflunomid sind die Rezirkulation über den enterohepatischen Kreislauf sowie eine hohe Plasmaeiweißbindung, sodass es durchschnittlich acht Monate (individuell bis zu zwei Jahre) dauern kann, bis nach Absetzen die Plasmakonzentration auf unter 0,02 mg/l abfällt (Fachinformation Aubagio®). Bei dieser Konzentration ist, basierend auf Tierdaten, ein ausreichend reduziertes teratogenes Risiko erreicht (Warnke et al. 2013). Colestyramin (8 g, 3 x/d) oder Aktivkohle (50 g, 2 x/d), jeweils für elf Tage, führen zur beschleunigten Elimination.

### **Wirksamkeit**

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

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

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

Zusätzlich wurde in der TENERE-Studie die Wirksamkeit von Teriflunomid in beiden Dosierungen mit der von Interferon-beta 1a 44 µg s. c. verglichen. Endpunkt war die Zeit bis zum Therapieversagen, definiert als Auftreten eines bestätigten Schubereignisses oder als dauerhaftes Beenden der Behandlung aus jedweder Ursache, und hinsichtlich dieses Endpunktes unterschieden sich Teriflunomid und Beta-Interferon nicht signifikant (Vermersch et al. 2014).

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

Die Überlegenheit sowohl einer CD20-Therapie mit Ofatumumab oder Ublituximab als auch des S1P-Rezeptor Modulators Ponesimod gegenüber Teriflunomid in Bezug auf die jährliche Schubrate, nicht jedoch in Bezug auf die Behinderungsprogression, konnte in Phase III Studien (ASCLEPIOS I/II, OPTIMUM und ULTIMATE I/II) gezeigt werden (Hauser et al. 2020; Kappos et al. 2021; Steinman et al. 2023). Daten aus großen *real world*-Kohorten sprechen zudem dafür, dass Fingolimod und Cladribin wirksamer sind als Teriflunomid (Kalincik et al. 2019; Spelman et al. 2023). Zum Vergleich zwischen Teriflunomid und Dimethylfumarat ergaben Studien (Kalincik et al. 2019; Laplaud et al. 2019; Hillert et al. 2022) kein einheitliches Bild; eine Überlegenheit von Dimethylfumarat wurde nur in einer Schweizer Kohortenstudie gesehen (Müller et al. 2023).

Die TERIKIDS-Studie untersuchte die Wirksamkeit von Teriflunomid bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit RRMS in einer an das Körpergewicht angepassten einmal täglich eingenommenen Dosis. Teriflunomid verringerte das relative Risiko eines klinisch nachgewiesenen Schubs um 34 % im Vergleich zu Plazebo; dieser Effekt war aber nicht statistisch signifikant. In der im Voraus festgelegten Sensitivitätsanalyse führte Teriflunomid hinsichtlich des kombinierten Risikos eines klinisch nachgewiesenen Schubs oder hoher MRT-Aktivität jedoch zu einer statistisch signifikanten Verringerung um 43 % im Vergleich zu Plazebo (Chitnis et al. 2021).

### Nebenwirkungen und Risiken

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

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

Zu den häufigen (> 1 %) Nebenwirkungen zählen Blutbildveränderungen (Leukopenie, Anämien; gelegentlich leichte Thrombopenien) und Infektionen, beispielsweise der oberen Atemwege oder auch Herpes labialis. Die Rate an schweren Infektionen im

Vergleich zu Plazebo unterschied sich in den Zulassungsstudien allerdings nicht (Warnke et al. 2013). Schwere Infektionen, einschließlich Sepsis mit z. T. fatalem Ausgang, wurden nach Markteinführung berichtet (gemäß Fachinformation Aubagio®), das Ausmaß der therapieinduzierten Leukopenie und das Risiko schwerer Infektionen scheinen sich jedoch in der Langzeittherapie mit Teriflunomid nicht wesentlich zu verändern (Comi et al. 2020). Eine genuin auf eine Teriflunomid-Behandlung zurückzuführende PML-Infektion ist bisher nicht beschrieben.

Gelegentlich (> 0,1 %) wird in der Fachinformation außerdem über das Auftreten von peripheren Neuropathien berichtet. Hinweise auf ein systematisch erhöhtes Neoplasierisiko ergaben sich für Teriflunomid bislang auch in den Extensionsstudien nicht (O'Connor et al. 2011). Aufgrund der bereits für Leflunomid nachgewiesenen Teratogenität aus Tierversuchen müssen Patientinnen, die Teriflunomid einnehmen, sichere kontrazeptive Maßnahmen ergreifen. Das Risiko durch behandelte Männer wird als gering eingeschätzt; die FDA, nicht jedoch die EMA, rät behandelten Männern zur Sicherheit trotzdem zu einer sicheren Verhütung (Guarnaccia et al. 2022) (siehe Kapitel C.1.3.3.).

Bei Kindern/Jugendlichen wurden in der TERRIKIDS-Studie unter Teriflunomid bei sechs Behandelten (von 109) Störungen der Pankreasfunktion beobachtet (einschließlich akuten Pankreatitiden) (Chitnis et al. 2021). Ansonsten scheint sich das Profil der Risiken und Nebenwirkungen von Teriflunomid bei Kindern und Jugendlichen nicht von dem Erwachsener zu unterscheiden.

#### **Adhärenz/Akzeptanz**

Detaillierte Analysen zur Therapieadhärenz außerhalb klinischer Studien liegen nicht vor. Auffällig ist die hohe generelle Drop-out-Rate in den Zulassungsstudien TOWER und TEMSO, die sich jedoch in Beobachtungsstudien unter Teriflunomid nicht reproduziert (Kallmann et al. 2019). Negativen Einfluss auf die Akzeptanz der Therapie bei Behandelten und behandelnden Neurologen und Neurologinnen in der klinischen Praxis haben mutmaßlich die potenzielle Teratogenität der Substanz, die lange Eliminationshalbwertszeit, die Notwendigkeit von häufigen Kontrollen der Transaminasen sowie die Alopezie. Positiv ist die nur einmal tägliche orale Einnahme, welche zu großen Teilen die Zufriedenheit Behandelter nach Umstellung von alternativen Medikamenten (insbesondere Spritzentherapeutika) erklären könnte (Coyle et al. 2017).

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

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

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

### B.5.1 Fingolimod, Ozanimod, Ponesimod

#### Indikationen laut Fachinformation

Fingolimod (Gilenya®) ist zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) 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. Die zugelassene Dosis beträgt 0,5 mg ab einem Körpergewicht von 40 kg bzw. 0,25 mg bei einem Körpergewicht  $\leq$  40 kg einmal täglich als Tablette. Neben dem Originator Gilenya® stehen auch Generika in gleicher Indikation für Erwachsene und Kinder zur Verfügung.

Ozanimod (Zeposia®) ist zur Behandlung Erwachsener mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung zugelassen. Eine primäre Therapie therapienaiver Betroffener ist möglich. Die zugelassene Dosis beträgt 0,92 mg (entspricht 1 mg Ozanimod HCl) einmal täglich als Tablette (Zieldosis; wird über minimal sieben Tage eintitriert). Bei Betroffenen mit einer Einschränkung der Leberfunktion muss die Dosis angepasst werden. Ozanimod ist zusätzlich für die Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa zugelassen, wenn die konventionelle Therapie oder Biologika nicht (mehr) in Frage kommen.

Ponesimod (Ponvory®) ist zur Behandlung Erwachsener mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung zugelassen. Eine primäre Therapie therapienaiver Betroffener ist möglich. Die zugelassene Dosis beträgt 20 mg einmal täglich als Tablette (Zieldosis; wird über minimal 15 Tage eintitriert).

#### 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). Ozanimod und Ponesimod müssen zur Entfaltung ihrer Wirksamkeit nicht phosphoryliert werden. Ozanimod bindet an S1P1 und S1P5, Ponesimod hat eine hohe Selektivität für S1P1. Während Fingolimod eine Halbwertszeit von neun Tagen hat, liegt die Halbwertszeit von Ozanimod und Ponesimod in der Größenordnung von einem Tag, wobei Ozanimod (im Gegensatz zu Ponesimod) allerdings noch aktive Metaboliten hat. Wenn bestimmte Untergruppen von Lymphozyten Konzentrationsunterschiede von S1P nicht mehr detektieren können, werden sie im Thymus und in sekundären lymphatischen Geweben sequestriert. Betroffen sind hier vor allem naive T-Zellen und sogenannte Central memory-T-Zellen sowie naive B-Zellen.

Die Gabe der für die Behandlung der aktiven schubförmigen MS zugelassenen Dosis von 0,5 mg Fingolimod pro Tag führt im peripheren Blut innerhalb von zwei Wochen zu einer Lymphopenie von ca. 25–30 % des Ausgangswerts (Francis et al. 2014). Nach Absetzen von Fingolimod ist nach zwei Wochen bereits ein deutlicher Anstieg der Gesamtlymphozytentanzahl im peripheren Blut zu verzeichnen, der Ausgangswert wird aber oft erst nach Monaten wieder erreicht (Ghadiri et al. 2017). Wegen der kürzeren Halbwertszeit von Ozanimod und Ponesimod ist die Zeit bis zur Erholung der Lymphozyten im peripheren Blut nach Absetzen der Medikamente kürzer als bei Fingolimod (ca. drei Monate nach Absetzen von Ozanimod; ca. eine Woche nach Absetzen von Ponesimod).

### Wirksamkeit

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

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit RRMS sind drei Phase III Studien mit Fingolimod publiziert mit zusammen 2.934 Behandelten (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 Betroffenen mit aktiver RRMS (definiert als  $\geq 1$  Schub im Jahr vor Studieneinschluss oder  $\geq 2$  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. In Bezug auf die Reduktion von Behinderungsprogression (sekundärer Endpunkt) war Fingolimod nur in der FREEDOMS-Studie dem Plazebo überlegen, nicht aber in den anderen beiden Studien. Bei der Bewertung der Ergebnisse ist zu beachten, dass alle drei Studien zunächst mit zwei verschiedenen Fingolimod-

Dosierungen (nämlich 0,5 mg/d und 1,25 mg/d) starteten. Bei der höheren Fingolimod-Dosis brachen mehr Teilnehmende 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). Daten aus einer großen *real world*-Kohorte (*MSBase*) zeigen zudem eine überlegene Wirksamkeit von Fingolimod gegenüber Dimethylfumarat und Teriflunomid (Kalincik et al. 2019).

Bei Kindern und Jugendlichen wurde Fingolimod in einer Phase III Studie gegen Interferon-beta 1a i. m. über zwei Jahre untersucht (RRMS mit  $\geq 1$  Schub im Jahr vor Studieneinschluss oder  $\geq$  zwei Schüben in den letzten beiden Jahren vor Studieneinschluss oder mit Nachweis mindestens einer Gadolinium-aufnehmenden Läsion in den sechs Monaten vor Studieneinschluss) (PARADIGMS) (Chitnis et al. 2018). 107 Kinder wurden mit Fingolimod (mit 0,5 mg/d bei einem Körpergewicht von mind. 40 kg und mit 0,25 mg/d bei einem Körpergewicht bis zu 40 kg) behandelt und 108 Kinder mit Interferon-beta1a i. m. (30 µg/Woche). Fingolimod war Interferon-beta 1a i. m. hinsichtlich der Reduktion der jährlichen Schubrate (primärer Endpunkt) überlegen.

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

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

Ozanimod wurde nach einer bezüglich des primären MRT-Endpunktes positiven Phase II Studie (Cohen et al. 2016) in den zwei Phase III Studien RADIANCE (Cohen et al. 2019) und SUNBEAM (Comi et al. 2019), die sich im Wesentlichen nur durch die Laufzeit (RADIANCE: zwei Jahre; SUNBEAM: mind. ein Jahr) unterscheiden, hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit untersucht. Erwachsene RMS-Patientinnen und -Patienten wurden in beiden Studien 1:1:1 randomisiert mit Ozanimod 0,92 mg/d, Ozanimod 0,46 mg/d oder IFNb1a i. m. behandelt. In beiden Studien führte die Gabe von Ozanimod in der höheren (und schließlich zugelassenen) Dosierung zu einer signifikanten Reduktion der jährlichen Schubrate im Vergleich zu IFNb1a i.m.. Die Wirkung auf eine Behinderungsprogression wurde in einer gepoolten Analyse beider Studien betrachtet.

Hier war Ozanimod dem Interferon-beta nicht überlegen Cohen et al. 2019). In der offenen Extensionsstudie aller Phase I bis III Studien (DAYBREAK) blieben die jährlichen Schubraten mit einer Beobachtungsdauer von bis zu fünf Jahren stabil (Cree et al. 2022b).

Zur Wirksamkeit von Ponesimod liegt eine Phase IIb Studie mit einem Parallelgruppen-Design (Plazebo bzw. 10/20/40 mg Ponesimod 1x täglich) und eine Phase III Studie, in der Ponesimod 20 mg 1x täglich mit Teriflunomid 14 mg 1x täglich als aktivem Komparator verglichen wurde, vor. In der Phase IIb Studie war die Zahl neuer Kontrastmittel aufnehmender Läsionen nach 24 Wochen in allen drei Ponesimod-Dosierungen signifikant geringer als unter Plazebo; zudem unterschied sich die annualisierte Schubrate unter 40 mg/d Ponesimod signifikant von der der Plazebogruppe (Olsson et al. 2014). In die Phase III Studie konnten Betroffene mit aktiver RRMS oder aktiver SPMS, die mindestens einen klinischen Schub in den letzten zwölf Monaten oder mindestens eine Kontrastmittel aufnehmende Läsion in einem MRT der vorhergehenden sechs Monate hatten, eingeschlossen werden. Insgesamt wurden 1133 Patientinnen und Patienten 1:1 randomisiert, davon nur 29 Betroffene mit aktiver SPMS. Nach 108 Wochen lag die jährliche Schubrate (primärer Endpunkt) bei 0,202 unter Ponesimod und 0,290 für Teriflunomid. Diese absolute Schubratenreduktion von 0,088 war statistisch signifikant. Bei der Betrachtung der Behinderungsprogression zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen (Kappos et al. 2021).

**Empfehlung B2 (Konsens):** Fingolimod und Zweitgenerations-S1P-Rezeptor Modulatoren sollen nicht bei Betroffenen mit PPMS eingesetzt werden.

Geprüft 2023

**Empfehlung B3 (Konsens):** Betroffene mit SPMS sollen nicht auf Fingolimod oder Zweitgenerations-S1P-Rezeptor Modulatoren eingestellt werden.

Geprüft 2023

## Nebenwirkungen und Risiken

Das Auftreten einer Lymphopenie (25–30 % des Ausgangswerts) ist eine typische Folge der Therapie mit S1P-Rezeptor Modulatoren.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen von Fingolimod, die bereits in den Phase III Studien bekannt wurden, sind kardiale Reizleitungsstörungen, Infektionen und das Makulaödem: In den Phase II und III Studien traten bei Ersteinstellung mit Fingolimod

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

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

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

Bis Ende Februar 2022 wurden bei mehr als  $> 320.000$  mit Fingolimod behandelten Patientinnen und Patienten (mit  $> 993.000$  Therapiejahren) 55 PML-Fälle berichtet, die nicht als Natalizumab *carry-over-PML* angesehen werden konnten. Das PML-Risiko unter Fingolimod liegt damit bei 1,7 pro 10.000 Behandelten (Mitteilung Novartis, Juli 2022).

Ein Makulaödem war unter Fingolimod in den Zulassungsstudien eine gelegentliche Nebenwirkung ( $0,1\% \leq$  Inzidenz  $< 1\%$ ), wobei Diabetiker und Diabetikerinnen von den Zulassungsstudien ausgeschlossen waren. Nach Markteinführung bestätigte sich, dass eine Behandlung mit Fingolimod das Risiko für Lymphome und vor allem Hauttumore erhöht. Basalzellkarzinome der Haut sind unter Fingolimod häufig ( $1\% \leq$  Inzidenz  $< 10\%$ ), Melanome treten gelegentlich auf ( $0,1\% \leq$  Inzidenz  $< 1\%$ ). Einzelfallberichte beschreiben bei mit Fingolimod behandelten MS-Erkrankten das Auftreten eines posterioren reversiblen Enzephalopathiesyndroms (PRES) (Linda & von Heijne 2015), eines hämophagozytischen Syndroms (Ikumi et al. 2016) und von atypischen (tumefaktiven) MS-Verläufen (Pilz et al. 2013).

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

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

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

Die Nebenwirkungen der S1P-Rezeptor Modulatoren Ozanimod und Ponesimod waren in den Phase II und III Studien im qualitativ vergleichbar mit den Nebenwirkungen von Fingolimod. Lymphopenien, AV-Blockierungen und pathologische Leberenzyme (nur bei Ozanimod) sind aber nach derzeitiger Studienlage seltener (Swallow et al. 2020; Roy et al. 2021). In den Studien war der Nachweis von Immunität gegen Varizella zoster (VZV) oder eine Impfung gegen VZV mindestens 30 Tage vor Studieneinschluss vorgeschrieben; Daten zu infektiösen Komplikationen und zu Tumoren liegen aus breiten Anwendung nach Zulassung noch nicht vor.

Ozanimod und Ponesimod werden einschleichend aufdosiert. Wenngleich in den Phase III Studien zwei Std. nach Erstgabe eine Abnahme der Herzfrequenz zu beobachten war, normalisierte sich diese bis sechs Stunden nach Erstgabe. Durch die einschleichende Startphase war eine Monitorüberwachung bei Erstgabe nicht erforderlich, und ein Monitoring bei Ersteinstellung auf die zugelassenen Präparate wird nur bei bestimmten kardialen Vorerkrankungen empfohlen (s. Fachinformationen). Auch Ozanimod und Ponesimod sind in der Schwangerschaft streng kontraindiziert (siehe auch Kapitel C.1.3.4.).

### Adhärenz/Akzeptanz

In den Phase III Studien war die Adhärenz zur Behandlung mit Fingolimod, Ozanimod und Ponesimod in der Regel besser als in den jeweiligen Vergleichsarmen. Die Persistenz der Fingolimod-Therapie bewegte sich zwischen 75 % und 90 % im ersten Jahr und zwischen 60 % und 80 % am Ende des zweiten Jahres (Laroni et al. 2017; Zimmer et al. 2017). In der DAYBREAK Studie waren nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von fast 47 Monaten noch mehr als 80% der Teilnehmenden unter einer Therapie mit Ozanimod (Cree et al. 2022).

### 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). Diese Erfahrungen liegen bei den Zweitgenerations-S1P-Rezeptor Modulatoren bislang zwar nicht dokumentiert vor; ein Klasseneffekt ist jedoch anzunehmen. Wegen der kürzeren Halbwertszeit (insbesondere von Ponesimod) ist hier nach Absetzen sogar mit einem früheren Wiederaufflackern einer verstärkten Krankheitsaktivität zu rechnen als bei Fingolimod.

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

Zum konkreten Einsatz von S1P-Rezeptor Modulatoren sei auf **Kapitel A.3.** und **Kapitel C** verwiesen.

### B.5.2 Siponimod

#### Indikation laut Fachinformation

Siponimod (Mayzent®) ist für die Behandlung von Erwachsenen 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 Betroffenen: Siponimod darf wegen Akkumulation des Wirkstoffs bei den Genotypen 1/3 und 2/3 nur in einer verminderten Dosis (1 mg/d; vier Tabl. zu 0,25 mg) verabreicht werden; beim Genotyp 3/3 ist es sogar kontraindiziert; bei Patientinnen und Patienten mit anderem CYP2C9-Genotyp ist die Standarddosis von Siponimod 2 mg zu verabreichen. Siponimod wird über fünf Tage eindosiert. Bei der Erstgabe ist eine ärztliche Überwachung auf Bradykardie nur bei Patientinnen und Patienten mit bestimmten (bradykarden) Herzerkrankungen erforderlich.

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

### Wirkmechanismus

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

### Wirksamkeit

Siponimod wurde in einer MRT-basierten Phase II Dosisfindungsstudie (BOLD-Studie; Selmaij 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-Patientinnen und -Patienten untersucht wurden, schloss die Phase III Studie EXPAND nur SPMS-Patientinnen und Patienten ein (EDSS 3,0 bis 6,5; Alter 18 bis 60 Jahre). Die Betroffenen 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 Teilnehmende 2 mg Siponimod täglich versus Plazebo (2 : 1) bis zum Erreichen des primären Endpunkts – eine nach drei Monaten bestätigte Behinderungsprogression – bzw. über maximal drei Jahre. Die Behandlung mit Siponimod führte zu einer signifikanten Reduktion des Risikos, eine bestätigte Behinderung zu entwickeln, wobei nur gut 30 % der mit Plazebo Behandelten den primären Endpunkt erreichten. Die relative Risikoreduktion betrug 21 %, die absolute Risikoreduktion 5,5 %, und profitiert haben insbesondere die Patientinnen und Patienten mit einer aktiven SPMS (mit Schüben in den vorvergangenen zwei Jahren oder Schüben während der Studie oder Kontrastmittel-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 plazebobehandelten Patientinnen und Patienten feststellen. Diese Befunde wurden durch die Fünfjahresdaten der unverblindeten EXPAND-Extensionsstudie bestätigt (Cree et al. 2022a).

### Nebenwirkungen und Risiken

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

### Adhärenz/Akzeptanz

Post-Marketing-Daten zur Adhärenz und Akzeptanz liegen bisher nicht vor. In der Phase III EXPAND-Studie nahmen bei Studienende (einer medianen Behandlungsdauer von 18 Monaten) noch ca. 80 % der Behandelten das Medikament ein (Kappos et al. 2018). In der open-label Extensionsstudie der EXPAND waren nach mindestens 36-monatiger Behandlung noch 593 der initial 1.005 in der Hauptstudie auf Siponimod eingestellten Behandelten noch unter dieser Therapie (Cree et al. 2022a).

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

## B.6 Cladribin

### Indikation laut Fachinformation

Cladribin (Mavenclad®) ist für die Therapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose zugelassen. „Hochaktiv“ wurde in der Studie, die zur Zulassung führte, definiert als: a) Betroffene, die im vorausgegangenen Jahr einen Schub und mindestens eine Kontrastmittel aufnehmende Läsion, alternativ neun oder mehr T2-Läsionen während der Behandlung mit anderen Immuntherapien hatten, b) Betroffene mit zwei Schüben oder mehr im vorausgegangenen Jahr, unabhängig davon, ob sie mit einer Immuntherapie behandelt wurden oder nicht. Eine Therapie mit Cladribin dauert zwei Jahre. Cladribin wird dabei jährlich in jeweils zwei Kurzzeiteinnahmephasen an jeweils vier bis fünf Tagen in zwei aufeinanderfolgenden Monaten verabreicht (entsprechend einer kumulativen Gesamtdosis von 3,5 mg/kg Körpergewicht).

### Wirkmechanismus

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

## Wirksamkeit

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

Die über zwei Jahre angelegte und durch den Sponsor vorzeitig beendete Phase III Studie ORACLE, in die Patientinnen und Patienten mit einem klinisch isolierten Syndrom (KIS) eingeschlossen wurden, erreichte ebenfalls den primären Endpunkt und zeigte, dass die Therapie mit Cladribin die nach den Poser-Kriterien definierte Zeit bis zur Konversion in eine sichere MS (CDMS) verzögert und das Risiko, im Studienzeitraum von zwei Jahren einen zweiten Schub zu erleiden, reduziert (Leist et al. 2014). 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 Betroffenen, die unter Immuntherapie mit Interferon-beta fortgesetzt Krankheitsaktivität aufwiesen (hierunter 26 Patientinnen und Patienten (14,5 %) mit SPMS und aufgesetzten Schüben), die Schubfrequenz zu reduzieren vermag (Montalban et al. 2018).

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

## Nebenwirkungen und Risiken

In den Phase II und III Studien traten unter Cladribin sehr häufig Lymphopenien (Nadir vier Monate) und häufig eine moderate Verringerung der Neutrophilenzahl auf. Hierbei betrafen in den Studien CLARITY, CLARITY-EXT und ORACLE-MS Lymphopenien < 500–200/ $\mu$ l jeweils ca. 25 % und < 200/ $\mu$ l jeweils < 1 % der Behandelten. 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 Behandelter) versus 0% im Plazeboarm in CLARITY) und öfter im Zusammenhang mit Lymphopenien < 200/ $\mu$ l (5/8 Personen) vor (Giovannoni et al. 2010; Cook et al. 2011). Auch schwere Infektionen waren nach Cladribin-Exposition häufiger (z. B. 2,3 % versus 1,6 % im Plazeboarm in CLARITY). In Einzelfällen traten unter Cladribin-Exposition letale Infektionen auf: einer von insgesamt drei Fällen einer Tuberkulose (je ein Fall in CLARITY (letal), CLARITY-EXT und der Langzeitregisterstudie PREMIERE), einer von zwei Fällen einer Hepatitis-B-Infektion sowie ein im PREMIERE-Register dokumentierter Fall einer herpetischen Meningoenzephalitis (Giovannoni et al. 2010; Cook et al. 2011). Fälle von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) wurden bei mit Cladribin behandelten MS-Betroffenen bisher nicht beobachtet, jedoch wird in einem Rote Hand Brief darauf hingewiesen, dass nach parenteraler Applikation von Cladribin in einem Zeitraum von sechs Monaten bis zu mehreren Jahren Fälle einer PML – teils letal verlaufend und oft im Zusammenhang mit einer anhaltenden Lymphopenie – berichtet wurden (Rote Hand Brief Cladribin (Litak<sup>®</sup>, Leustatin<sup>®</sup>) 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 2015 publizierte 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 Plazeboarm der Studie gegenüber den Plazeboarmen anderer Wirkstoffe (Pakpoor et al. 2015). Diese Analyse umfasste jedoch nur relativ kurze Beobachtungszeiträume.

Eine integrierte finale Sicherheitsanalyse des gesamten MS-Studienprogramms (CLARITY, CLARITY-EXT, ORACLE-MS und PREMIERE-Register) für den Beobachtungszeitraum November 2009 bis Oktober 2018 mit 923 mit Cladribin (3,5 mg/kg KG) Behandelten und 641 Betroffenen unter Plazebo liegt nun vor (Leist et al. 2020). Das zum Sicherheitsprofil bereits Bekannte scheint sich in dieser Analyse zu bestätigen: Es zeigte sich ein höherer Anteil von Patientinnen und Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unter Cladribin (133/923 (14,4%) als unter Plazebo 68/641 (10,6%)). Fälle von PML wurden unter Cladribin-Exposition im Beobachtungszeitraum nicht beobachtet. Schwerwiegende Lymphopenien (< 500/ $\mu$ l) kamen unter Therapie mit Cladribin bei 4/923 Behandelten und bei 0/641 mit Plazebo Behandelten vor, entsprechend einer Inzidenzrate von 0,1 Ereignissen pro 100 Behandlungsjahre. Selten wurden Hautausschläge beobachtet. In 1/923, dagegen bei keinem der Plazebo-behandelten Patientinnen und Patienten trat eine schwere allergische Hautreaktion auf. Schwerwiegende Infektionen, die die Kriterien eines sogenannten SAE erfüllten, waren unter Cladribin häufiger als unter Plazebo (23/923 (2,5%) versus 10/641 (1,6%), einer Inzidenz von 0,60 bzw. 0,42 pro 100 Behandlungsjahre entsprechend). Schwere Infektionen hatten eine Inzidenz von 0,76

pro 100 Jahre Exposition unter Cladribin versus 0,81 pro 100 Jahre unter Plazebo. Pilzinfektionen (mukokutan, kein Fall einer Candida-Sepsis) waren unter Cladribin (9/923) häufiger als unter Plazebo (2/641). Auch Herpesinfektionen waren in der Cladribin-Gruppe häufiger als in der Plazebogruppe (Inzidenz 1,71 versus 0,81 pro 100 Behandlungsjahre; Herpes-Zoster-Infektionen 0,73 versus 0,17 pro 100 Behandlungsjahre, insbesondere bei Vorliegen einer Lymphopenie < 500–200/ $\mu$ l oder < 200/ $\mu$ l). Hierunter erlitten nur unter Cladribin zwei Exponierte eine schwere Herpes-Zoster-Infektion. In je einem Fall traten in der Cladribin-Gruppe eine als schwer klassifizierte Tuberkulose bzw. pulmonale Tuberkulose auf. Malignome waren unter Therapie mit Cladribin versus Plazebo numerisch häufiger (Inzidenz 0,26 versus 0,12 pro 100 Behandlungsjahre, statistisch nicht signifikant). In der Cladribin-Gruppe wurden bei einer Exposition von 3918,9 Jahren 10 Fälle (zwei Melanome, ein Basaliom, ein Morbus Bowen, ein Gallengangs-Karzinom, ein Mamma-Karzinom, ein Ovarial-Karzinom, ein Pankreas-Karzinom, ein papilläres Schilddrüsen-Karzinom, ein Rektum-Karzinom), beobachtet, die in einem Zeitraum von fünf Monaten bis zu fünf Jahren nach Beginn der Behandlung mit Cladribin diagnostiziert wurden. Demgegenüber kamen in der Plazebogruppe in 2414,8 Jahren insgesamt drei Fälle vor (zwei Zervix-Karzinome Stadium 0, ein Basaliom). Gegenüber der letzten Auswertung zum Zeitpunkt Oktober 2018 (Cook et al. 2019) sind keine weiteren Malignome erfasst worden, die normalisierte Inzidenz von Malignomen unter Cladribin-Exposition war also in der finalen Analyse niedriger als zuvor berichtet. Der Vergleich mit der Referenzpopulation des globalen Krebsregister GLOBOCAN (weltweite Malignom-Inzidenzen und Prävalenzen im Jahr 2012) ergab erneut keinen Unterschied zwischen der Malignominzidenz bei Cladribin-exponierten Patientinnen und -Patienten zu der in einer gematchten Population erwarteten Häufigkeit maligner Erkrankungen. Demgegenüber errechnete sich für Plazebo-Exponierte eine Inzidenz, die unter dem Erwartungswert aus den GLOBOCAN-Werten lag. Bzgl. der Inzidenz maligner Melanome, die im GLOBOCAN-Register nicht erfasst werden, gab es keinen Unterschied zu epidemiologischen Daten aus den herangezogenen dänischen Krebsregistern (Norgaard et al. 2019). Unter Therapie mit Cladribin zeigte sich – bei allerdings insgesamt kleinen Fallzahlen – kein Anstieg der Malignominzidenz über die Zeit (Cladribin: Inzidenz 0,29 pro 100 Behandlungsjahre in den Jahren 1-4; 0,17 pro 100 Behandlungsjahre ab Jahr 5). Im Vergleich war die Malignominzidenz unter Therapie mit Plazebo in den ersten vier Jahren geringer, jedoch ab Jahr 5 ansteigend (0,06 bzw. 0,29 pro 100 Behandlungsjahre). Hinsichtlich der finalen Sicherheitsanalyse ist kritisch anzumerken, dass der Beobachtungszeitraum im Hinblick auf die Sicherheitsdaten bei Patientinnen und Patienten, die in CLARITY mit Plazebo und nachfolgend in CLARITY-EXT mit Cladribin behandelt wurden, verkürzt war und die Patientinnen und Patienten der ONWARD-Studie wegen der Ko-Therapie mit Interferon-beta 1a nicht berücksichtigt wurden.

Zur Überprüfung der Langzeitsicherheit von Cladribin in der MS-Therapie wurde eine weitere Registerstudie aufgelegt (CLARION; Butzkueven et al. 2022). Bezüglich etwaiger Langzeitrisiken und Analogieschlüssen von anderen Indikationen bleibt zu beachten, dass im Vergleich zur parenteralen Verabreichung von Cladribin in der Indikation Haarzell-Leukämie bei oraler Behandlung von MS-Betroffenen in der zugelassenen Dosierung von 3,5 mg/kg KG die doppelte Gesamtdosis, jedoch verteilt über zwei Jahre, erreicht wird.

Im Februar 2022 wurde in einem Rote Hand Brief auf das Risiko von schwerwiegenden Leberschäden unter oralem Cladribin hingewiesen, nachdem – mehrheitlich innerhalb von acht Wochen nach der ersten Einnahmephase – Fälle von Leberschäden, einschließlich schwerwiegender Fälle (Transaminasenerhöhung von > 1.000 U/l, Gelbsucht), die zum Therapieabbruch führten, berichtet wurden. Einige hiervon Betroffene hatten vorbestehende Lebererkrankungen oder bereits zuvor unter Einnahme anderer Arzneimittel Leberschäden entwickelt. Eine Dosiskorrelation konnte nicht beobachtet werden; der Mechanismus ist unbekannt (Rote Hand Brief Mavenclad® 2022).

#### **Adhärenz/Akzeptanz**

In den Phase III Studien zeigte sich für die zugelassene Dosierung (3,5 mg/kg KG in zwei Jahren) eine gute Adhärenz zur Behandlung mit Cladribin. Die Abbruchraten aufgrund therapieinduzierter Nebenwirkungen (am häufigsten Lymphopenie) lagen zwischen 3 % und ≈ 11 %. Detaillierte Analysen zur Therapieadhärenz und zu Laborkontrollen außerhalb klinischer Studien liegen nicht vor. Im Hinblick auf die Akzeptanz der Therapie bei Betroffenen und behandelnden Neurologen und Neurologinnen 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 Personen mit unvollständiger Kontrolle der Krankheitsaktivität eine Rolle.

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

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

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

Geprüft 2023

## B.7 Natalizumab

### Indikation laut Fachinformation

Natalizumab ist zugelassen für die Monotherapie von Erwachsenen mit a) hochaktiver schubförmig remittierender MS trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mind. einer krankheitsmodifizierenden Therapie oder b) mit rasch fortschreitender schubförmig remittierender MS , definiert durch  $\geq 2$  Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr und  $\geq 1$  Kontrastmittel aufnehmenden Läsion in der MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeföhrten MRT. Neben dem Originator Tysabri® steht Natalizumab auch als Biosimilar zur Verfügung.

Natalizumab wird in einer Dosis von 300 mg intravenös oder subkutan einmal alle vier Wochen verabreicht (zugelassenes Dosierungsintervall). Ein verlängertes Verabreichungsintervall (sog. extended interval dosing, EID; im Zuge des TOUCH-Registers durchschnittlich alle sechs Wochen (Ryerson et al. 2019) und so auch in der NOVA-Studie untersucht (Foley et al. 2022)) ist zwar mit dem Hinweis auf ein darunter geringeres Risiko für die Entwicklung einer *Progressiven Multifokalen Leukenzephalopathie* (PML) bei Anti-JC-Virus-Antikörper-positiven Behandelten in die Fachinformation aufgenommen worden, jedoch verbunden mit der Warnung, dass die Wirksamkeit eines EID bisher nicht erwiesen ist (Fachinformation Tysabri®, Stand: 05/2022). Für die subkutane Anwendung von Natalizumab liegen bisher keine klinischen Daten zu einem verlängerten Dosierungsintervall vor.

### Wirkmechanismus

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

### Wirksamkeit

2003 zeigte erstmals eine Phase II Studie in RRMS- und SPMS-Betroffenen mit Schubaktivität, dass Natalizumab in zwei Dosierungen (3 mg/kg KG und 6 mg/kg KG

einmal monatlich i. v. gegen Plazebo) zu einer deutlichen Reduktion Kontrastmittel aufnehmender Läsionen nach sechs Monaten führte (Miller et al. 2003).

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

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

Problematisch am Design der SENTINEL-Studie ist, dass Behandelte, die als Einschlusskriterium Krankheitsaktivität unter Interferon-beta 1a i. m. haben mussten, mit einer 50 %-igen Chance wieder auf eben diese Therapie randomisiert wurden, sodass hierdurch ein Bias hin zu einer Überschätzung des Natalizumab-Effekts bestand. In der nachfolgenden Registerstudie STRATA (Open-label-Fortsetzung der Natalizumab-Behandlung der Patientinnen und 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 Natalizumab-Gruppe (O'Connor et al. 2014).

Ein Cochrane Review (Pucci et al. 2011) kommt zu dem Schluss, dass es robuste Evidenz für eine Schubratenreduktion und Verminderung des Risikos der Behinderungsprogression nach zweijähriger Behandlung mit Natalizumab gibt. Phase IV oder Registerstudien unterstützen die Daten zur Wirksamkeit von Natalizumab, auch im Vergleich zu anderen hochaktiven Substanzen, jedoch mit den hiermit verbundenen methodologischen Problemen unkontrollierter Studien (Kalinkic et al. 2015 und 2017).

Zum sogenannten *extended interval dosing* (EID) wurde die NOVA-Studie durchgeführt (Foley et al. 2022). Ziel dieser Open-label Studie war festzustellen, ob unter einer sechswöchentlichen i.v. Gabe von Natalizumab nach 72 Wochen signifikant mehr MRT-Aktivität zu beobachten ist als unter der klassischen Gabe alle vier Wochen. Dieser primäre Endpunkt (mittlere Anzahl neuer/sich vergrößernder T2-Läsionen, somit ein

radiologischer, kein klinischer Endpunkt) zeigte eine numerische Differenz zu Ungunsten des EID-Arms, der je nach statistischem Analyseverfahren signifikant war. Als Ursache für diese Differenz werden von den Autoren und Autorinnen zwei Confounder (Störfaktoren) diskutiert: 1) eine geringere Krankheitsaktivität in der Gruppe mit vierwöchentlicher Gabe als erwartet, 2) zwei Studienteilnehmende in der Gruppe mit sechs wöchentlicher Gabe, die für die überwiegende Zahl der beobachteten Läsionen verantwortlich waren. Die Frage, ob das EID der klassischen vierwöchentlichen Gabe hinsichtlich der Wirksamkeit nicht unterlegen ist, konnte also durch die NOVA-Studie (sowohl im Design als auch im Ergebnis) nicht weiter geklärt werden. Zudem kam es innerhalb der Studie zu einem PML-Fall. Dieser trat in der EID-Gruppe auf.

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

### Nebenwirkungen und Risiken

Gemäß Fachinformation kommt es unter einer Therapie mit Natalizumab u.a. *sehr häufig* ( $> 1/10$ ) zu Harnwegsinfektionen und Nasopharyngitis, infusionsbedingten Reaktionen, Kopfschmerz, Schwindel, Übelkeit, Fatigue und Arthralgie, und *häufig* ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ) zu Herpes-Infektionen, Anämie, erhöhten Leberwerten, *anti-drug antibodies* (ADA), Dyspnoe, Erbrechen, Fieber, Reaktionen an der Injektions-/Infusionsstelle und verschiedenen Hauterscheinungen.

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

Das Risiko der Entwicklung einer PML bedarf besonderer Beachtung. Die ersten (zwei) Fälle traten in der SENTINEL-Studie (Hauptstudie und Extension) auf (Rudick et al. 2006). Seitdem sind in der Post-Marketing-Phase mehr als 900 Fälle dokumentiert (919 bestätigte PML-Fälle bis 01.08.2023; 916 bei MS, drei bei Morbus Crohn, größtenteils in Europa; Gesamteinzidenz 34,8 pro 10.000 Natalizumab-behandelte Patientinnen und Patienten<sup>25)</sup>). Als Konsequenz wurde ein Algorithmus zur Risikostratifizierung etabliert, der die Therapiedauer, das Vorhandensein einer immunsuppressiven Vorbehandlung

<sup>25</sup> Mitteilung Biogen GmbH

und die Höhe der Anti-JCV-Antikörper-Index-Werte (Maß für die Stärke der Serum-Antikörperantwort gegen JCV) beinhaltet. Dieser hilft in der Definition von Risikogruppen, für die das statistische PML-Risiko 0,1 von 1.000 bis 10 von 1.000 Behandelten betragen kann (Plavina et al. 2014; Ho et al. 2017). Hierbei ist zu beachten, dass für eine Therapiedauer von mehr als 72 Monaten nur begrenzte Daten vorliegen und die Risikoeinschätzung daher unscharf wird, sowie dass die statistische Risikokalkulation Schwächen beinhalten kann (Schwab et al. 2017), die das tatsächliche PML-Risiko unterschätzen lassen. Eine spezifische und konsequente klinische Vigilanz bezüglich PML-typischer Symptome und Aufklärung der Patientinnen und Patienten ist unabdingbar.

Als weitere seltene infektiöse Komplikationen sind Herpesvirus-assoziierte Infektionen zu benennen, die jedoch anders als bei anderen Therapien bisher nicht dazu geführt haben, dass eine prophylaktische antivirale Therapie empfohlen wird. Hierunter sind auch Herpesvirus-assoziierte Meningitiden/Enzephalitiden beschrieben, die in seltenen Fällen mit einer akuten Netzhautnekrose (engl. *acute retinal necrosis*, ARN) verbunden waren.

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

### Adhärenz/Akzeptanz

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

### Therapie-Deeskalation, Therapie-Ausstieg

Nach Therapiebeendigung kann es zu *Rebound*-Phänomenen kommen. Randomisierte, kontrollierte Studien zu diesem Phänomen fehlen. Bei nicht einheitlichen Definitionen

des Begriffs *Rebound* schwanken die Angaben zur Häufigkeit in verschiedenen Publikationen stark (< 10 bis ≥ 80 %). Der Beginn radiologischer Aktivität wurde nach etwa sechs Wochen, die Mehrzahl klinischer Schübe etwa nach vier bis sieben Monaten beschrieben (Prosperini et al. 2019).

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

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

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

Geprüft 2023

## B.8 Anti-CD20-Antikörper

### Indikation laut Fachinformation

Ocrelizumab, Ofatumumab und Ublituximab sind die in Europa zugelassenen Anti-CD20-Antikörper zur Behandlung der MS. Ublituximab ist aktuell (Stand 11/2023) in Deutschland noch nicht verfügbar.

Die Zulassung von Ocrelizumab (Ocrevus®) wurde ausgesprochen für die Behandlung der schubförmigen MS mit aktiver Erkrankung, definiert durch mind. zwei Schübe in den letzten zwei Jahren oder ein Schub im letzten Jahr, sowie für die Behandlung der frühen primär progredienten MS, charakterisiert anhand der Krankheitsdauer und des Grads der Behinderung, sowie mit Bildgebungsmerkmalen, die typisch für Entzündungsaktivität sind. Bei der Erstgabe wird Ocrelizumab im Abstand von 14 Tagen mit einer Dosis von 300 mg i. v. pro Infusion gegeben. Nachfolgend wird alle sechs Monate eine Infusion mit 600 mg appliziert.

Ofatumumab (Kesimpta®) erhielt im März 2021 in Deutschland die Zulassung für die Behandlung der aktiven schubförmig verlaufenden MS bei Erwachsenen. Die Krankheitsaktivität wird entweder durch klinische Schübe oder durch den Nachweis mindestens einer Kontrastmittel aufnehmenden Läsion der MRT-Bildgebung definiert. Ofatumumab wird in der Dosis von 20 mg nach einer Induktion mit Gabe an Tag 0, 7, 14

und 28 anschließend einmal monatlich subkutan verabreicht. Die Zulassung von Ofatumumab i. v. zur Behandlung der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) und bestimmter anderer Non-Hodgkin-Lymphome wurde vom Hersteller Novartis Anfang 2019 zurückgezogen.

Ublituximab (Briumvi®) wurde im Juni 2023 von der EMA zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver schubförmiger MS (RMS) zugelassen. Eine aktive Erkrankung ist durch mind. zwei Schübe in den letzten zwei Jahren, einer davon im letzten Jahr, oder eine Kontrastmittel aufnehmende Läsion in einer MRT im vorausgegangenen Jahr definiert. Ublituximab wird in einer Dosis von 150 mg i.v. pro Infusion verabreicht; zunächst in Woche 0 und nach zwei Wochen, dann in Woche 24 und alle 24 Wochen danach (und frühestens 5 Monate nach letzter Infusion). Eine Prämedikation ist notwendig.

Die Zulassungen von Ocrelizumab, Ofatumumab und Ublituximab sehen keine Begrenzung der Therapiedauer vor. Erfahrungen in der Langzeittherapie sind allerdings noch begrenzt.

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

### Wirkmechanismus

Ocrelizumab, Ofatumumab und Rituximab sind monoklonale Antikörper, die sich gegen das CD20-Antigen richten, wobei, anders als Ocrelizumab und Rituximab, Ofatumumab an einem Epitop bindet, welches beide extrazellulären Schleifen des CD20-Moleküls umfasst. Bei Ublituximab soll eine Modifikation der Glykosylierung des Antikörpers eine besonders effektive Lyse der B-Zellen bewirken.

Die Applikation von Anti-CD20-Antikörpern bewirkt eine Depletion der im peripheren Blut zirkulierenden CD20-positiven-Zellen – im Wesentlichen B-Zellen und nur zu einem geringen Anteil auch T-Zellen. Ofatumumab und Rituximab wurden für die Therapie der CLL entwickelt und sind/waren dafür zugelassen. Rituximab ist außerdem zugelassen für die Therapie des Non-Hodgkin-Lymphoms, der rheumatoïden 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 rheumatoïden Arthritis und der Multiplen Sklerose in Studien geprüft (Emery et al. 2014). Im Verlauf wurden 2010 die Studien zur rheumatoïden Arthritis aufgrund von Sicherheitsrisiken (schwerwiegende, z. T. tödlich verlaufende Infektionen) eingestellt und die Substanz nur für die Multiple Sklerose weiterverfolgt (Emery et al. 2014).

## Wirksamkeit

### *RRMS*

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

In den daraufhin durchgeführten identischen Phase III Studien OPERA I und II wurde eine signifikante Reduktion der Schubrate durch Ocrelizumab im Vergleich zu Interferon-beta 1a (s. c. 3 x wöchentlich) bei MS-Betroffenen mit  $\geq 2$  Schüben in den zwei Jahren vor Studieneinschluss oder mit einem Schub im Jahr zuvor gezeigt (Hauser et al. 2017). Auch hinsichtlich der Behinderungsprogression zeigten sich Effekte. Ergebnisse der OPERA-Extensionsstudie zeigen, dass die Effekte bei einer über fünf Jahre fortgesetzten Ocrelizumab-Behandlung anhalten (Hauser et al. 2020b).

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

**Ublituximab:** Die Wirksamkeit von Ublituximab wurde in zwei parallelen Phase III Studien untersucht (ULTIMATE I und II; Steinmann et al. 2022). Über die Studiendauer von 96 Wochen führte die Behandlung mit Ublituximab zu einer signifikant niedrigeren jährlichen Schubrate und weniger MRT-Aktivität als unter einer Behandlung mit Teriflunomid.

**Rituximab:** In einer randomisierten plazebokontrollierten doppelblinden Phase II Studie (HERMES) wurde die Wirksamkeit von Rituximab hinsichtlich der Reduktion Kontrastmittel aufnehmender Läsionen im MRT gezeigt (Hauser et al. 2008). Phase III Studien mit Rituximab wurden vom Hersteller nicht durchgeführt. Es liegt inzwischen aber eine kontrollierte randomisierte, einfach verblindete Multizenter Phase III Studie aus Schweden vor, in der die klinische Wirksamkeit von Rituximab (1.000 mg i.v. zu Beginn, gefolgt von 500 mg i.v. alle sechs Monate) mit Dimethylfumarat (in der Standarddosis) verglichen wurde (RIFUND-MS). Der primäre Endpunkt war die Rate von Behandelten, die innerhalb von 24 Monaten mind. einen Schub erlitten hatten. Dies trat bei nur drei von insgesamt 100 mit Rituximab behandelten Patientinnen und Patienten auf - im Vergleich zu 16 unter 100 mit Dimethylfumarat (13% absolute / 81% relative Risikoreduktion;  $p = 0,0060$ ). Bezüglich der Behinderungsprogression ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Svenningsson et al. 2022).

Rituximab wird zudem vielfach bei MS-Patientinnen und Patienten außerhalb der Zulassung eingesetzt. In einer schwedischen Registerstudie wurden Daten von 557 RRMS-Patientinnen und -Patienten, die mit Rituximab behandelt wurden, erfasst (Salzer et al. 2016). Im selben Register wurde die Behandlung von therapienaiven Betroffenen mit Rituximab mit Behandlungen mit injizierbaren immunmodulatorischen Medikamenten, Dimethylfumarat, Fingolimod und Natalizumab verglichen. Die Therapie mit Rituximab zeigte die niedrigste jährliche Schubrate (Granqvist et al. 2018). Ebenfalls aus dem schwedischen Register ergaben sich in einer Beobachtung keine Hinweise auf einen *Rebound* der Krankheitsaktivität innerhalb des ersten Jahres, wenn Behandelte die Therapie mit Rituximab beendeten oder pausierten (Juto et al. 2019). In einer Analyse von Patientinnen und 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).

#### *PPMS*

**Ocrelizumab:** Die Wirksamkeit von Ocrelizumab bei der PPMS wurde in der Phase III Studie ORATORIO untersucht. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die zwischen 18 und 55 Jahre alt waren und bei einem EDSS von  $\leq 5,0$  nicht länger als zehn Jahre und bei einem EDSS  $> 5,0$  nicht länger als 15 Jahre an der PPMS erkrankt waren (Montalban et al. 2017). Spezielle MRT-Merkmale wurden nicht als Einschlusskriterium definiert, ebenso war keine vorherige Progressionsrate festgelegt; allerdings mussten alle Teilnehmenden eine autochthone intrathekale IgG-Synthese im Liquor zeigen (Nachweis von spezifischen oligoklonalen Banden im Liquor oder pathologischer IgG-Index). Ocrelizumab zeigte in dieser Studie einen gering ausgeprägten positiven Effekt auf die Behinderungsprogression. Auch hier zeigten Subgruppenanalysen, dass jüngere Behandelte ( $< 45$  Jahre) mit Kontrastmittel aufnehmenden Läsionen am besten von der Therapie mit Ocrelizumab profitieren (European Medicines Agency 2017). Auch bei der PPMS zeigt die Extensionsphase der ORATORIO-Studie einen persistierenden Benefit einer Ocrelizumab-Therapie über 6,5 Jahre (Wolinsky et al. 2020). In einem *real world* Vergleich zwischen Ocrelizumab und Rituximab bei der Behandlung der PPMS konnten keine Unterschiede in der Wirksamkeit beschrieben werden (Alcalá et al. 2022).

**Ofatumumab** und **Ublituximab** wurden in dieser Indikation bisher nicht geprüft.

**Rituximab:** Die Wirksamkeit einer B-Zell-depletierenden Therapie bei der primär progredient verlaufenden MS wurde erstmalig in der OLYMPUS-Studie mit Rituximab untersucht (Hawker et al. 2009). In dieser multizentrischen, randomisierten doppelblinden Phase II Studie wurde Rituximab über eine Dauer von zwei Jahren vier Mal in sechsmonatigen Abständen gegeben; jeder Zyklus bestand aus je zwei Infusionen à 1.000 mg im Abstand von 14 Tagen. Der primäre Endpunkt wurde nicht erreicht, nachdem kein signifikanter Unterschied in der Behinderungsprogression bei PPMS-Patientinnen und -Patienten mit Rituximab-Therapie versus Plazebo gefunden wurde. In

einer Subgruppenanalyse zeigte sich ein signifikanter Effekt auf die Behinderungsprogression bei Behandelten jünger als 51 Jahre, bei Patientinnen und Patienten mit initial Kontrastmittel aufnehmenden Läsionen und am eindrücklichsten, wenn beide Merkmale erfüllt waren. Die Ergebnisse der OLYMPUS-Studie führten zur Phase III Studie ORATORIO mit Ocrelizumab.

#### Nebenwirkungen und Risiken

Um bei der intravenösen Anwendung das Risiko von Infusionsreaktionen vor allem bei der Initialgabe zu senken, wurde überwiegend, aber nicht in allen Studien, vor der Infusion von Ocrelizumab oder Rituximab Methylprednisolon i. v. appliziert und ein Antihistaminikum sowie ein Antipyretikum empfohlen. Es zeigten sich Infusionsreaktionen bei Ocrelizumab zwischen 35 % und ≈ 40 % bei der Erstgabe von 300 mg und bis zu 44 % bei der Gabe von 2.000 mg (Phase II Studie) und bei Rituximab zwischen 54 % und ≈ 67 %. Allerdings sind die Daten nur bedingt vergleichbar, da unterschiedliche Begleitmedikationen eingesetzt wurden. Die meisten Infusionsreaktionen waren von milder bis moderater Schwere. Auch in einer gepoolten Datenanalyse der OPERA I, OPERA II und ORATORIO Studiendaten (1651 Patientinnen und Patienten mit RMS und 725 Patientinnen und Patienten mit PPMS) waren Infusionsreaktionen die häufigste Nebenwirkung (Mayer et al. 2019).

In den Zulassungsstudien von Ublituximab waren Infusionsreaktionen ebenfalls sehr häufig, und die Gabe einer Prämedikation (Glukokortikoid und H1-Blocker) ist Pflicht.

Bei der Gabe von Ofatumumab s. c. zeigten in den Zulassungsstudien ≈ 21% der Behandelten injektionsbedingte (systemische) Reaktionen, wobei diese bei der ersten Injektion am häufigsten waren. Lokale Reaktionen an der Einstichstelle wurde bei ≈ 11% beobachtet.

In den Phase III Studien mit Ocrelizumab bei der schubförmigen MS zeigte sich die Rate von Herpesinfektionen im Vergleich zur Vergleichstherapie erhöht, schwerwiegende Infektionen traten nicht gehäuft auf. In der PPMS-Studie wurden dagegen zwei tödliche Infektionen (pulmonal) bei mit Ocrelizumab Behandelten berichtet. In den Zulassungsstudien von Ofatumumab und Ublituximab ist die Rate von Herpesinfektionen nicht klar gegenüber der Vergleichstherapie erhöht gewesen (jeweils bei ≈ 5%).

Opportunistische Infektionen während der Ocrelizumab-Therapie bei MS-Patientinnen und -Patienten wurden bisher nicht berichtet. Allerdings sind diese in den Studienprogrammen mit Ocrelizumab bei rheumatoider Arthritis und Lupus erythematoses 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 (Emery et al. 2014). Langzeitdaten über sieben Jahre aus der ursprünglichen Phase III

Studie und anschließenden Phase IIIb Post-Marketing Studien zeigen ein andauernd günstiges Sicherheitsprofil (Hauser et al. 2021).

Eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) wurde bislang (Stand: Juni 2023) bei 13 mit Ocrelizumab Behandelten dokumentiert. Bei neun Betroffenen lag eine Vortherapie mit Natalizumab vor, bei einem eine Vortherapie mit Fingolimod, und die Behandlung mit Ocrelizumab war erst kurz vor Diagnose der PML begonnen worden, sodass es sich hier mutmaßlich um sogenannten *Carry-Over* Fälle handelt. Bei einem 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. Zwei weitere Betroffene (57 und 56 Jahre alt) entwickelten ebenfalls eine PML ohne Vortherapie nach 4,5 bzw. ca. 4 Jahren Therapie mit Ocrelizumab; bei einer Patientin war der Ausgang fatal, bei dem anderen Patienten kam es zu einer klinischen Besserung im Verlauf<sup>26</sup>.

Die unter Rituximab beschriebenen PML-Fälle sind vor allem bei Patienten und Patientinnen mit lymphoproliferativen Erkrankungen aufgetreten, aber auch bei Behandelten mit einer autoimmunen Erkrankung wie z. B. rheumatoide Arthritis oder andere (z. B. Lupus erythematoses, Granulomatose mit Polyangiitis, autoimmune Panzytopenie und Thrombocytopenia purpura). Meist waren die Betroffenen kombiniert immunsuppressiv behandelt bzw. vorbehandelt (Carson et al. 2009; Berger et al. 2018).

Unter langjähriger Therapie mit B-Zell-depletierenden Medikamenten können Immunglobulinmangelsyndrome auftreten, die mit schweren Infektionen einhergehen können (van Besada et al. 2014; Vollenhoven et al. 2015; Barmettler et al 2018; Perriguey et al. 2021). Grundsätzlich muss unter CD20-depletierenden Therapien auf Hepatitis-B-Reaktivierungen und opportunistische Infektionen geachtet werden; chronische bzw. latente Infektionen und Immundefekte sollten im Vorfeld ausgeschlossen werden.

Neoplasien wurden in den Studien mit Ocrelizumab mit einer leichten Häufung beschrieben (in der Studie mit PPMS-Patientinnen leicht erhöhte Inzidenz von Brustkrebs). Insgesamt ist aber bislang die Inzidenzrate für maligne Erkrankungen (insbesondere Brustkrebs) unter Ocrelizumab-Therapie im Vergleich mit Inzidenzraten aus MS-Registern nicht erhöht (für Brustkrebs über neun Jahre mit 331.539 Patientinnenjahre (PJ) unter Therapie: Inzidenzrate 0,119 / 100 PJ (Stand: Stand Februar 2022<sup>26</sup>), wobei Langzeitdaten (länger als zehn Jahre) noch nicht vorliegen. Für Rituximab zeigten sich in einer Registeruntersuchung bei Rheuma 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).

<sup>26</sup> <https://www.ocrelizumabinfo.global/> [zuletzt aufgerufen im November 2023]

### Adhärenz/Akzeptanz

In den Phase II Studien zeigte sich eine gute Adhärenz zur Behandlung mit Ocrelizumab (86–89 %). Eine schwedische Kohortenstudie zeigte eine hohe Adhärenz zur Therapie mit Ritixumab (Spelman et al. 2018). Die Akzeptanz der Therapie durch die Behandelten wird wegen der nur zwei Therapiezyklen pro Jahr als hoch eingeschätzt (Bauer et al. 2020). Explizite Daten zur Adhärenz bei der Behandlung mit Ofatumumab liegen nicht vor.

aus Empfehlung A18: CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Ofatumumab, Rituximab<sup>27</sup>, Ublituximab) werden 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 anti-CD20-Antikörpern sei auf **Kapitel A.3.** und **Kapitel C** verwiesen.

## B.9 Alemtuzumab

### Indikation laut Fachinformation

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

Alemtuzumab ist u. a. kontraindiziert bei Patientinnen und 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).

<sup>27</sup> off-label

## Wirkmechanismus

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

## Wirksamkeit

Alemtuzumab wurde zunächst in kleinen Pilotstudien bei der MS evaluiert. In diesen Studien zeichnete sich eine Wirksamkeit bei schubförmig verlaufender MS ab; bei Behandelten mit sekundär progredienter MS wurde allerdings ein weiteres Fortschreiten der Behinderung unter der Behandlung beobachtet. In einer randomisierten kontrollierten Phase II Studie (CAMMS223) wurde Alemtuzumab gegen Interferon-beta 1a s. c. getestet. Hier zeigte sich eine Überlegenheit von Alemtuzumab im Hinblick auf die beiden gleichberechtigen primären Endpunkte Schubrate und Zunahme einer über sechs Monate anhaltenden Behinderungsprogression (CAMMS223 Trial Investigators 2008). In zwei nachfolgenden Phase III Studien bei RRMS wurde die Wirksamkeit von Alemtuzumab im Vergleich zu Interferon-beta 1a s. c. mit den gleichen Endpunkten untersucht. In der CARE-MS-II-Studie (Coles et al. 2012) wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die bereits vorher eine Immuntherapie erhalten hatten, in der CARE-MS-I-Studie (Cohen et al. 2012) nur bisher unbehandelte Personen. In beiden Studien wurde eine signifikante Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Interferon-beta 1a beobachtet. Hinsichtlich der Reduktion der Behinderungsprogression zeigten sich nur in der CARE-MS-II-Studie signifikante Effekte. Bei der Bewertung der Ergebnisse ist zu beachten, dass die Therapiezuordnung nur gegenüber dem sogenannten evaluierenden Studienarzt verblindet waren (Behandelte und behandelnde Ärztinnen und Ärzte waren über die Therapie informiert). Hierdurch sind die hohen Abbruchraten in den Interferon-beta-1a-Gruppen (CARE-MS II 32 %, CARE-MS I 16 %) erklärbar. Drei Cochrane Reviews konstatieren Hinweise geringer bis moderater Qualität für eine Überlegenheit von Alemtuzumab im Vergleich zu Interferon-beta 1a im Hinblick auf klinische und MRT-Parameter (Riera et al. 2016, 2023; Zhang et al. 2017).

Die Ergebnisse der CARE-MS I und II nachfolgenden Registerstudien zeigten bei mehr als der Hälfte der Behandelten einen über fünf Jahre anhaltenden Effekt, allerdings

benötigten 32 % bzw. 41 % einen dritten, 10 % bzw. 12 % einen vierten und 1,5 % bzw. 1,6 % einen fünften Therapiezyklus (Coles et al. 2017; Havrdova et al. 2017). Die wiederholte Behandlung über den zweiten Zyklus hinaus scheint keine zusätzlichen Sicherheitsaspekte nach sich zu ziehen (Comi et al. 2020). Bei Behandelten der CAMMS-Studie ließen sich die Effekte der Behandlung auch noch nach zwölf Jahren nachweisen; 73 % der Patientinnen und Patienten hatten in diesem Zeitraum nicht mehr als drei Zyklen der Behandlung bekommen (Steingo et al. 2020). Für Patientinnen und Patienten der CARE-MS-I- und -II-Studien liegen entsprechende Daten für neun Jahre Nachbeobachtung vor (Ziemssen et al. 2020). In einer weiteren Registerstudie zeigten Alemtuzumab-behandelte Personen eine geringere Schubrate als Personen unter Therapie mit Interferon-beta 1a oder Fingolimod; im Vergleich zu Natalizumab fanden sich aber keine Unterschiede. Auch hinsichtlich der Behinderungsprogression wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Substanzen beobachtet (Kalincik et al. 2017). Kohortenstudien sprechen dafür, dass die hämatogene Stammzelltransplantation der Alemtuzumab-Therapie hinsichtlich des Erreichens des Endpunktes *no evidence of disease activity* (NEDA) überlegen sein könnte (Zhukovsky et al. 2021; Häußler et al. 2022).

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

### Nebenwirkungen und Risiken

Als typische Nebenwirkungen und Risiken der Alemtuzumab-Behandlung sind hervorzuheben (Häufigkeiten gemäß Fachinformation): sehr häufig ( $\geq 1/10$ ) autoimmune Schilddrüsenerkrankungen, Infusionsreaktionen, Infektionen; häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ) idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP), Störungen des roten und weißen Blutbildes. Selten treten autoimmune Nierenerkrankungen, eine hämophagozytische Lymphohistiozytose, eine thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) auf. Außerdem sind Fälle von Autoimmunhepatitis, adultem Morbus Still und Autoimmun-Enzephalitiden beschrieben. Es sind auch PML-Fälle unter Alemtuzumab bekannt, darunter zumindest ein Fall mit einer MS (Sriwastava et al. 2021).

In den Phase II und III Studien traten unter Alemtuzumab bei 90–97 % der Behandelten Infusionsreaktionen auf. Hierbei standen Kopfschmerzen, Hautreaktionen, Fieber und Erbrechen im Vordergrund. Im Vergleich zur Interferon-beta-1a-Gruppe traten gehäuft Infektionen auf, insbesondere in der ersten Zeit nach erfolgter Infusion (Wray et al. 2019). Nach Alemtuzumab-Gabe werden häufig Herpesinfektionen beobachtet, weshalb eine prophylaktische antivirale Therapie im ersten Monat nach der Gabe empfohlen wird. Weiterhin traten bei ca. 30 % der Patientinnen und Patienten Schilddrüsenfunktionsstörungen durch autoimmun vermittelte Schilddrüsenerkrankungen auf. Bereits im Studienprogramm wurden weitere sekundäre

Autoimmunerkrankungen bis zu vier Jahre nach Alemtuzumab-Gabe beobachtet. Hierzu gehörten Thrombozytopenien (ca. 1 %) und Nierenerkrankungen (ca. 0,3 %), und die Inzidenz der sekundären Autoimmunphänomene nimmt innerhalb der vier Jahre nicht stetig ab. Insbesondere die ITP und das Goodpasture-Syndrom stellen schwerwiegende, in Einzelfällen letal verlaufende Komplikationen der Therapie dar (CAMMS223 Trial Investigators 2008; Cohen et al. 2012; Coles et al. 2012). Durch ein engmaschiges Monitoring sind diese Komplikationen frühzeitig erkenn- und behandelbar, können jedoch trotzdem letal verlaufen (Holmøy et al. 2019). Außerdem wurden nach Marktzulassung nicht selten Listerieninfektionen (ca. 0,25 %), z. T. mit letalem Ausgang, und andere opportunistische bakterielle Infektionen im Kontext einer Therapie mit Alemtuzumab beobachtet (Holmøy et al. 2017). Es gibt Hinweise darauf, dass das Risiko für schwere Infektionen mit dem Lebensalter zunimmt (Bass et al. 2021).

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

Die EMA hat im April 2019 eine Überprüfung von Lemtrada® eingeleitet (sog. Artikel-20-Verfahren), nachdem Berichte über neue immunvermittelte Erkrankungen (Autoimmunhepatitis, Hämophilie A, hämophagozytisches Syndrom) und über akute vaskuläre Ereignisse (myokardiale Ischämien einschl. Infarkten, Hirnblutungen, Lungenblutungen, Dissektionen der hirnversorgenden Gefäße, Thrombozytopenien), einschließlich Todesfällen, eingegangen sind. Die kardiovaskulären Ereignisse sind an Tag 1 bis 3 nach Alemtuzumab-Infusion aufgetreten. Als Ergebnis dieser Überprüfung wurde die Zulassung von Lemtrada® eingeschränkt und neue (oben genannte) Kontraindikationen festgelegt (European Medicines Agency 2019, Rote Hand Brief Lemtrada® 2019). Die Behandlung mit Lemtrada® sollte spezialisierten Krankenhäusern mit der Möglichkeit intensivmedizinischer Behandlung vorbehalten werden, um potenziell schwerwiegende Nebenwirkungen behandeln zu können (Rote Hand Brief Lemtrada® 2020).

### **Adhärenz/Akzeptanz**

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

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

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

## B.10 Andere Immuntherapeutika

### B.10.1 Azathioprin, Methotrexat, Cyclophosphamid

#### Indikation laut Fachinformation

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

#### Wirkmechanismus

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

Laut Zulassung ist Azathioprin „angezeigt bei schubförmiger Multipler Sklerose, wenn eine immunmodulatorische Therapie angezeigt und eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist, oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde“. Damit ist Azathioprin ein Reservemittel in der Behandlung der MS. Die Zulassung von Azathioprin basierte auf einer Metaanalyse von sieben kleineren Einzel- und Doppelblind-Studien mit insgesamt 793 MS-Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Verlaufsformen, d. h. auch Personen mit progredienten Verläufen. Die Metaanalyse ergab keine signifikante Reduktion der Behinderungsprogression (Yudkin et al. 1991). Allerdings wurde eine signifikante Reduktion der Schubrate unter Azathioprin

errechnet. Eine kleine einfach verblindete Studie zeigte keine Unterlegenheit von Azathioprin im Vergleich zu Beta-Interferon-Präparaten (Massacesi et al. 2014), ein Zusatznutzen aus der Kombination von Azathioprin mit Beta-Interferon-Präparaten ergibt sich nicht (Gold 2008; Havrdova et al. 2009). Neben einer Hepatotoxizität und der Lymphopenie gehört ein möglicherweise erhöhtes Malignomrisiko nach mehr als zehn Jahren Exposition zum Nebenwirkungsprofil des Azathioprin.

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

**Empfehlung B6 (Konsens):** Azathioprin sollte bei RRMS nur noch als Reservemittel eingesetzt werden. Bei Patientinnen und 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.

*Geprüft 2023*

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

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

*Geprüft 2023*

## B.10.2 Mitoxantron

### Indikation laut Fachinformation

Die Anwendung von Mitoxantron wurde 2016 im Rahmen der Vereinheitlichung der Zulassung weiter eingeschränkt. Es ist nun nur noch zugelassen für die Behandlung von

Patientinnen und Patienten mit hochaktiver schubförmiger MS, verbunden mit sich rasch entwickelnder Behinderung, für die keine alternativen Therapieoptionen bestehen (European Medicines Agency 2016).

### **Wirkmechanismus**

Mitoxantron ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Anthracene und wirkt über verschiedene Wirkmechanismen zytotoxisch. Seine immunsuppressive Wirkung beruht auf der Wachstumshemmung von B- und T-Lymphozyten sowie Makrophagen. Die empfohlene Dosis ist  $12 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche (KOF) alle drei Monate. Mitoxantron führt zu einer individuell unterschiedlich ausgeprägten Myelosuppression, deren Ausmaß und Dauer bei der Dosierung zu berücksichtigen sind. Im Anschluss an jeden Behandlungszyklus sind daher zur Erfassung des Leukozytennadirs in den ersten Wochen Blutbildkontrollen notwendig. Die maximale Lebensgesamtdosis sollte  $72 \text{ mg/m}^2$  KOF nicht überschreiten.

### **Wirksamkeit**

In der für die Zulassung relevanten zweijährigen dreiarmligen MIMS-Studie wurden 194 Patientinnen und 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 Behandelten in der Hochdosisgruppe ( $12 \text{ mg/m}^2$  KOF) ( $n = 60$ ), die schubfrei blieb, war mit 57 % versus 36 % höher als in der Plazebogruppe ( $n = 64$ ). Auch war der Anteil der Behandelten in der  $12 \text{ mg/m}^2$ -KOF-Gruppe, die einen nach drei Monaten bestätigten EDSS-Anstieg hatten, mit 8 % geringer als in der  $5 \text{ mg/m}^2$ -KOF- (14 %) oder der Plazebogruppe (22 %) (Hartung et al. 2002).

### **Nebenwirkungen und Risiken**

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

Die Mitoxantron-Therapie wird wesentlich begrenzt durch die Kardiotoxizität und das Langzeitrisiko therapieassozierter Leukämien, einschließlich tödlich verlaufender Fälle von akuter myeloischer Leukämie (AML) (Martinelli et al. 2013). Kardiotoxizität kann jederzeit während der Mitoxantron-Therapie auftreten, das Risiko steigt jedoch mit kumulativer Dosis. Die maximale Lebenszeitdosis ist daher begrenzt. Die Kardiotoxizität erfordert regelmäßige Echokardiographiekontrollen für mind. fünf Jahre nach Beendigung der Behandlung. Aber auch nach diesem Zeitraum kann die Kardiotoxizität noch manifest werden; ein gewisses Risiko besteht lebenslang.

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

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

*Geprüft 2023*

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

## B.11 Sonstige Therapien

### B.11.1 Autologe Stammzelltransplantation (aHSCT)

Die Idee, die MS durch einen „Reset“ des Immunsystems zu behandeln, ist nicht neu und wird auch durch die neueren zelldepletierenden Immuntherapeutika verfolgt. Als die am weitesten reichende Form einer Ablation und Repopulation des Immunsystems wird die autologe Stammzelltransplantation (aHSCT) seit Mitte der 1990er-Jahre untersucht. Mitte 2019 waren beim europäischen Knochenmarktransplantationsnetzwerk 1.444 Fälle dokumentiert (Sharack et al. 2019), und es liegen zehn retrospektive Fallserien, sechs prospektive einarmige Studien und zwei randomisiert-kontrollierte Studien vor. In der 2019 publizierten größeren RCT (Burt et al. 2019) zeigten in einem Zeitraum von zwei Jahren 3 von 52 Patientinnen und Patienten nach Transplantation eine EDSS-Progression von mind. einem Punkt – gegenüber 34 von 51 Patientinnen und Patienten, die auf ein MS-Medikament (u. a. Natalizumab ( $n = 21$ )) eingestellt worden waren. Alemtuzumab, Ocrelizumab oder Cladribin wurden in der Kontrollgruppe allerdings nicht eingesetzt. In der von Burt publizierten bisher größten Fallserie (507 Transplantierte) ergaben sich zudem Hinweise, dass auch Betroffene mit progredienter MS profitieren könnten (Burt et al. 2022). Die therapiebedingte Mortalität des Verfahrens hat stark abgenommen und lag in den letzten Jahren unter den dokumentierten Behandlungsfällen unter 1 % (Muraro et al. 2017).

Auf dem Boden der derzeitigen Evidenz haben die europäischen und amerikanischen Gesellschaften für Knochenmark- und Stammzelltransplantation 2019 unter

neurologischer Beteiligung Empfehlungen zum Einsatz der aHSCT bei MS konsentiert (Cohen et al. 2019; Sharack et al. 2019). Beide Organisationen sehen in der autologen Knochenmarktransplantation bei hochaktiver MS mit schneller Behinderungsprogression und Versagen mind. einer medikamentösen Immuntherapie eine Option. Eine klare Option sei sie vor allem bei hochaktiven schubförmigen Verläufen. Ein Nutzen bei chronischen Verläufen sei nicht auszuschließen, solange noch eine deutliche entzündliche Aktivität besteht. Der europäische Konsensus empfiehlt 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 besser beurteilen zu können. Allerdings besteht allgemein ein Konsens, dass die aHSCT hoch wirksam ist. Kritisch bzw. nur mäßig dokumentiert sind die Langzeitnebenwirkungen.

Aktuell sind dazu weltweit mehrere Studien aufgelegt (Sharack et al. 2019). Darüber hinaus wird die Durchführung der aHSCT nur in Zentren empfohlen, die JACIE-akkreditiert sind<sup>28</sup> und in denen eine enge Kooperation zwischen Neurologen und Neurologinnen und Transplantierenden besteht.

Dieser Einschätzung und Empfehlung schließt sich die Leitliniengruppe an.

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

*Geprüft 2023*

**Empfehlung B10 (Konsens):** Da aktuell eine Überlegenheit im Vergleich zu Substanzen der Wirksamkeitskategorie 3 vor allem unter Sicherheitsaspekten nicht klar belegt ist, sollte die aHSCT im Rahmen von Studien (bzw. nationalen/multizentrischen Registerstudien) durchgeführt werden.

*Geprüft 2023*

In der Schweiz ist die aHSCT bei MS unter Auflagen seit 2018 zugelassen. Die Erfassung in einem zuständigen Register ist dabei Pflicht.

### B.11.2 Biotin

Biotin ist ein Coenzym von Carboxylasen, die im zellulären Energiehaushalt (Zitronensäurezyklus) und bei der Synthese von Fettsäuren, die u. a. für die

<sup>28</sup> <https://www.ebmt.org/jacie-accreditation>

Myelinisierung benötigt werden, eine wichtige Rolle spielen. Es ist für die Behandlung von Erkrankungen des sogenannten multiplen Carboxylase-Mangels zugelassen.

Nach einer ermutigenden Phase II Studie konnte eine große Phase III Studie keinen Nutzen von Biotin bei progredienten Formen der MS zeigen; weder primäre noch sekundäre Endpunkte wurden erreicht (Cree et al. 2020). Daher stellt der Einsatz von Biotin in der MS-Therapie keine Option mehr dar.

**Empfehlung B11 (starker Konsens):** Biotin soll in der MS-Therapie nicht eingesetzt werden.

*Geprüft 2023*

### B.11.3 Ernährung und Genussgifte

Neben einer genetischen Disposition sind die Entstehung und der Verlauf der MS wesentlich von Umweltfaktoren geprägt (Rothhammer & Quintana 2016). Die Ernährung als veränderlicher Umweltfaktor steht aktuell im Fokus, v. a. mit der Frage, ob spezifische Diäten den Verlauf der Erkrankung verbessern können.

Dass die Ernährung grundsätzlich von Bedeutung sein kann, legen nicht zuletzt die in den letzten Jahren erlangten Erkenntnisse zur Rolle des Mikrobioms und des Darms als immunologisches Organ nahe. Da die Variabilität der Darmflora zwischen Menschen aber sehr groß ist, müssen Vergleichsuntersuchungen erst an vielen MS-Betroffenen und Gesunden durchgeführt werden, um zu bestimmen, ob es charakteristische Veränderungen der Darmflora bei MS gibt. Hinweise darauf mehren sich (Wekerle 2017; Pröbstel & Baranzini 2018; iMSMS Consortium 2022). Zudem ist bekannt, dass Mikronährstoffe (Mineralstoffe, Spurenelemente und Vitamine) sowie sekundäre Pflanzenstoffe aus der Nahrung (u.a. Isoflavone) (Jensen et al. 2021) in vielfältiger Weise an Prozessen beteiligt sind, die direkt oder indirekt mit der MS zu tun haben (Holton & Kirkland 2020). Insofern ist es naheliegend, dass sowohl in der Primärprävention als auch bei bereits Erkrankten eine ausreichende Versorgung mit allen Mikronährstoffen über die Nahrung sichergestellt und eventuell bestehende Nährstoffmängel ausgeglichen werden sollten.

Supplementationstudien zur Wirkung von spezifischen antioxidativen Substanzen zeigen zwar Effekte in experimentellen Arbeiten - bisher konnten jedoch keine konsistenten klinischen Effekte nachgewiesen werden. Dies gilt auch für Nahrungsinhaltsstoffe, die den zellulären Energiehaushalt und die neuronale Funktion/Regeneration unterstützen (Holton & Kirkland 2020; Marx et al. 2020; Parks et al. 2020), die Modulation der Fettsäurezufuhr durch Supplamente (Parks et al. 2020)

und die Rolle von kurzkettigen Fettsäuren wie der Propionsäure (Duscha et al. 2020), für die randomisierte klinische Studien noch ausstehen.

Für spezifische Diätformen (z. B. intermittierendes Fasten, ketogene Ernährung, Swank Diet, Wahl's Diet) liegen bisher keine Studien ausreichend guter Qualität vor, die einen positiven Effekt belegen konnten (Evans et al. 2019; Parks et al. 2020; Tredinnick & Probst 2020).

Aus verschiedenen experimentellen Untersuchungen ist bekannt, dass eine salzreiche Ernährung entzündliche Prozesse im Nervensystem fördern und beschleunigen kann. Die Ergebnisse aus zellulären Untersuchungen, Tierstudien sowie kleine Beobachtungsstudien beim Menschen zum Einfluss von Kochsalz auf die MS sind aber bislang widersprüchlich (Koch-Henriksen & Lauer 2017; Probst et al. 2019). Auch wegen der Bedeutung der Komorbiditäten im Herz-Kreislaufsystem ist ein aber eher reduzierter Salzkonsum zu empfehlen.

Bekannt ist auch, dass Fettleibigkeit das Risiko, an einer MS zu erkranken, erhöht (Rasul et al. 2018). Dies gilt vor allem für Übergewicht und Adipositas im Jugendalter und für Mädchen. Erste Studien deuten außerdem darauf hin, dass Adipositas mit einem erhöhten Risiko der Konversion von CIS zu gesicherter MS (nach McDonald Kriterien) (Manuel Escobar et al. 2021) sowie mit einem ungünstigeren Verlauf (Tettey et al. 2017) verbunden sein könnte. Übergewicht und Adipositas sind assoziiert mit einem Lebensstil, der durch Bewegungsmangel und eine sogenannte „westliche Kost“ gekennzeichnet ist. Diese beinhaltet die häufige Aufnahme sehr energiedichter und stark verarbeiteter Lebensmittel und Getränke (z.B. Fast Food, salzige Snacks, Fleisch- und Wurstwaren, Weißmehlprodukte, Limonaden), was bei geringer Sättigungswirkung dieser Lebensmittel zu einer zu hohen Energieaufnahme in Relation zum Energieverbrauch und damit langfristig zur Gewichtszunahme führt Mozaffarian et al. 2016). Die molekularen Mechanismen, die zur einer Risikoerhöhung durch Übergewicht und Adipositas führen, sind noch unklar.

Das Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren (z. B. Rauchen, Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen) und kardiovaskulärer Komorbiditäten (z. B. Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit) ist bei MS-Patientinnen und Patienten mit einem höheren Risiko für einen schlechteren Verlauf (Tettey et al. 2017; Maric et al. 2022), einer früher auftretenden Gangstörung (Marrie et al. 2010) sowie mehr Läsionen und Gehirnatrophie assoziiert (Kappus et al. 2016).

Systematische Analysen von Kohortenstudien belegen, dass eine gesunde Ernährung – gekennzeichnet durch eine pflanzenbetonte Kost (Gemüse, Obst, Hülsenfrüchte, Vollkornprodukte), die Bevorzugung von Fetten aus Pflanzenölen, Nüssen und Fisch und moderate Mengen an vorwiegend fettarmer Milch bzw. fettarmen Milchprodukten) mit einer signifikanten Verringerung des Risikos für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes Typ 2, der Gesamtsterblichkeit aber auch neurodegenerativer Erkrankungen (z. B.

Parkinson, Demenz) verbunden ist. In randomisiert-kontrollierten Studien führte ein gesundes Ernährungsmuster zu bedeutsamen Verbesserungen für Risiken wie Bluthochdruck und Fettstoffwechselstörungen (Schwingshackl et al. 2018). Vor diesem Hintergrund scheint es besonders sinnvoll zu sein, MS-Betroffene zu einer ausgewogenen, auf die kardiovaskuläre Gesundheit positiv wirksamen Ernährungsweise zu raten und sie bei deren Umsetzung zu unterstützen (Mozaffarian 2016; Dietary Guidelines Advisory Committee 2020).

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

**Empfehlung B12 (starker Konsens):** MS-Patientinnen und -Patienten sollte zu einer nach aktuellen Ernährungsstandards ausgewogenen Ernährung und in Bezug auf die kardiovaskuläre Gesundheit präventiv wirksamen Ernährungsweise geraten werden. Diese sollte sich an den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung orientieren.

*Geprüft 2023*

Eine gute Orientierung geben die 10 Regeln für eine gesunde Ernährung der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE)<sup>29</sup>. Für Unterstützung bei der Veränderung ungünstiger Essgewohnheiten sollte bei Bedarf Ernährungsberatung verordnet werden.

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

*Geprüft 2023*

#### B.11.4 Vitamin D

Unter Vitamin D versteht man eine Gruppe fettlöslicher Steroide, die Calciferole. Physiologisch wird Cholecalciferol (Calciol, Vitamin D3) in der Haut mittels photolytischer Prozesse gebildet und vor allem in der Niere in das aktive Hormon Calcitriol umgewandelt, welches in erster Linie an der Regulation des

<sup>29</sup> <https://www.dge.de/ernaehrungspraxis/vollwertige-ernaehrung/10-regeln-der-dge/>

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 Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose sollte der Vitamin-D-Spiegel überprüft werden. Besteht ein Mangel, soll dieser ausgeglichen werden, zum Beispiel durch eine medikamentöse Supplementation.

*Geprüft 2023*

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

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 kauasischen Personen ist das Risiko, an einer MS zu erkranken, bei niedrigen Vitamin-D-Spiegeln erhöht (Munger et al. 2006 und 2017; Salzer et al. 2012; Langer-Gould et al. 2018), wobei nicht klar ist, ob dies auf vulnerable Lebensphasen (z. B. die Adoleszenz) beschränkt ist. In einer retrospektiven Analyse einer großen KIS-Kohorte konnte zudem gezeigt werden, dass der Vitamin-D-Spiegel auch einen Einfluss auf Krankheitsschwere und -verlauf der Multiplen Sklerose zu haben scheint (Ascherio et al. 2014). Erste kleinere Studien konnten jedoch nicht beweisen, dass eine Vitamin-D-Supplementierung den Verlauf der Erkrankung prospektiv positiv beeinflussen kann (Jagannath et al. 2018), genauso wenig wie die zuletzt publizierten Studien SOLAR (Hupperts et al. 2019) und CHOLINE (Camu et al. 2019):

In beiden Studien erhielten die Patientinnen und Patienten Vitamin D3 als Add-on zu einer Interferon-beta-Therapie. In SOLAR wurden 229 Patientinnen und Patienten 1 : 1

auf eine Hochdosistherapie von bis zu 350 µg Vitamin D3 (14.007 IE) täglich versus Plazebo randomisiert. Der Anteil der Behandelten, 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 MS-Betroffene mit einem bei Beginn mutmaßlich erniedrigtem 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 Studienabbrüchen, die allerdings nicht dem Vitamin D geschuldet war – die Verträglichkeit und Sicherheit der Supplementation war gut.

**Empfehlung B15 (Konsens):** Bei Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose und normalen Vitamin-D-Spiegeln kann eine Vitamin-D-Supplementation erwogen werden. In diesem Fall soll die Patientin/der Patient darüber aufgeklärt werden, dass ein positiver Effekt dieser Behandlung nicht bewiesen ist. Die langfristige tägliche Zufuhr über Supplemente sollte weniger als 4.000 IE (< 100 µg) betragen.

*Geprüft 2023*

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

*Geprüft 2023*

### B.11.5 Körperliche Aktivität

Körperliche Aktivität umfasst Lebensstilaktivitäten im Alltag sowie Sport als systematisch geplante Aktivität. Schon 7.500 Schritte/Tag reduzieren die allgemeine Mortalität (Lee et al. 2019). Mehrere Studien konnten zeigen, dass Sport auch bei neurodegenerativen Erkrankungen zu einer Verbesserung von Symptomen führen kann (z. B. van der Kolk et al. 2019), wobei Metaanalysen nur eine leichte Verbesserung der allgemeinen kognitiven Fähigkeiten zeigen (Ludyga et al. 2020). Ein systematisches Review konnte bei den wenigen Arbeiten zu Kognition und Sport bei MS bisher noch keinen sicheren Zusammenhang zeigen (Gharakhanlou et al. 2021).

Bewegungstherapie hat im Bereich der symptomatischen Therapie bei MS schon lange eine Schlüsselstellung (siehe Kapitel D). Allerdings finden sich zunehmend auch

Hinweise, dass Kraft- oder Ausdauertraining und das Fitnesslevel auch Einfluss auf den Krankheitsprozess haben könnten. Im bislang größten systematischen Review von Latimer-Cheung et al. (2013) findet sich eine überzeugende Evidenz, dass aerobes Training die physische Kapazität erhöht. Ebenso kann Krafttraining die Muskelkraft verbessern. Bisher schwach ist die Evidenz für einen krankheitsmodifizierenden Effekt, was aber auch maßgeblich an der Qualität der Studien liegt (Proschinger et al. 2022)). Angesichts der prognostischen Bedeutung von Komorbiditäten wie Adipositas, Diabetes und Hypertonus bei MS hat körperliche Aktivität zumindest über diesen Weg Einfluss auf den Krankheitsverlauf (Marrie 2017).

Empfohlen wird ein Minimum von 150 Minuten Sport und/oder 150 Minuten allgemeine körperliche Aktivität pro Woche (20-30 Minuten/Tag). Wenn das Training intensiv ist, können auch 75 Minuten ausreichend sein. Idealerweise besteht das Training aus Ausdauer-, Kraft- und Balance-Training. Das optimale Training bei nicht bis mäßig beeinträchtigten MS-Betroffenen bis EDSS 6,5 beinhaltet eine Kombination aus Kraft-, Ausdauer- und Gleichgewichtstraining sowie Dehnübungen. Die Daten zeigen Vorteile für ein Krafttraining mit 2–3 Trainingseinheiten pro Woche, jeweils 4–8 Übungen (8–15 Wiederholungen, moderate Intensität), 1–3 Serien und für ein Ausdauertraining 2–3 Trainingseinheiten pro Woche, jeweils 10 bis 40 Minuten bei mäßiger Intensität (50–70% der maximalen Sauerstoffaufnahmekapazität, bzw. 60–80% der maximalen Herzfrequenz) (Kalb et al. 2020). Neue Daten sprechen auch für einen Nutzen eines Hochintensitätsintervalltrainings (HIIT) ohne besondere Risiken (Campbell et al. 2018). Der Umfang des Trainings muss aber an die Beeinträchtigung angepasst werden.

Angesichts der mannigfaltigen Barrieren für einen Start und eine Adhärenz zu einem körperlich aktiven Lebensstil sind unterstützende Strukturen und Programme notwendig.

**Empfehlung B17 (starker Konsens):** Ab dem Zeitpunkt der Diagnose soll jede Person mit MS über den Nutzen von Kraft- und Ausdauertraining informiert werden. Das Ausmaß der körperlichen Aktivität sollte immer wieder abgefragt werden, um hier motivational wirksam sein zu können.

*Geprüft 2023*

## B.12 Tabellarium Studien

Tabelle B1: Beta-Interferone

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppen (Zahl Behandelter)	Charakteristika Behandelter	Endpunkte	Anmerkungen
IFNB MS Study group <sup>1-3</sup>	Phase III 3 Jahre (++)	✓ IFNβ 1b 1,6 Mio. E alle 2 Tage: 111 ✓ IFNβ 1b 8,0 Mio. E alle 2 Tage: 124 ✓ Plazebo: 123	RRMS ✓ 2 Schübe in 2 Jahren ✓ EDSS < 5,5	<u>Schub:</u> nach 3 Jahren: ✓ Plazebo 14% ✓ IFNβ 1,6 Mio. E 18% ✓ IFNβ 8,0 Mio. E 22%  8 Mio. E vs. Plazebo, p = 0,0001; 1,6 Mio. E vs. Plazebo, p = 0,0101; 8 Mio. E vs. 1,6 Mio. E, p = 0,0086  <u>Progression:</u> 3 Jahre: nicht signifikant	■ 16 Jahre: keine Daten zu EDSS-Progression; kein Unterschied in Anteil EDSS 6, Konversion SPMS ■ 21 Jahre: keine EDSS-Daten
MSCRG <sup>4-6</sup>	Phase III 104 Wochen (++)	✓ IFNβ 1a 22 µg 1x/Woche: 158 ✓ Plazebo: 143	RRMS ✓ 2 Schübe in 3 Jahren ✓ EDSS 1-3,5	<u>Schub:</u> nach 104 Wochen für n = 172: ✓ Plazebo 26% ✓ IFNβ 38% AR 11,2% (CI: -2,6 bis 25,0; ns)  <u>Progression:</u> nach 104 Wochen für n = 301: ✓ Plazebo 65% ✓ IFNβ 78% AR 12,8% (CI: 2,7-22,96)	■ Frühzeitiger Abbruch, deshalb Schubsample kleiner
PRISMS <sup>7-10</sup>	Phase III 2 Jahre (+)	✓ IFNβ 1a 22 µg 3x/Woche: 189 ✓ IFNβ 44 µg 3x/Woche: 184 ✓ Plazebo: 187	RRMS ✓ 2 Schübe in 2 Jahren	<u>Schub:</u> ✓ Plazebo 16% ✓ IFNβ 22 µg 27%, IFNβ44 µg 32% AR 22 µg 10,9% (CI: 2,7-19,2), AR 44 µg 16% (CI: 7,5-24,6)  <u>Progression:</u> ✓ Plazebo 36,4%; IFNβ44 µg 26,6% AR 9,7% (CI: 0,33-19,13)	✓ <u>Progression:</u> 4 Jahre: Plazebo 54%, IFNβ 44% 8 Jahre: Plazebo 67%, IFNβ 60% 15 Jahre: keine Daten nach Gruppen

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

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppen (Zahl Behandelter)	Charakteristika Behandelter	Endpunkte	Anmerkungen
ETOMS <sup>18</sup>	Phase III 2 Jahre (++)	✓ IFNβ 1a 22 µg 1x/Woche: 154 ✓ Plazebo: 155	KIS ✓ < 2 Monate KIS mit 3 Läsionen	<u>CDMS:</u> ✓ Plazebo 45% ✓ IFNβ 34% AR 11% (CI: 0,2-21,9), RR 24,6% (CI: 0,1-43,2) <u>Progression:</u> ✓ Plazebo 20% ✓ IFNβ 15% AR 5,2% (CI: -3,3-13,7)	
BENEFIT <sup>19-22</sup>	Phase III 2 Jahre (++)	✓ IFNβ 1b 250 µg alle 2 Tage: 305 ✓ Plazebo: 182	KIS ✓ < 2 Monate mit 2 Läsionen	<u>CDMS:</u> ✓ Plazebo 44% ✓ IFNβ 26% AR 18,1% (CI: 9,2-26,94), RR 41,3% (CI: 24,1- 54,6)	✓ <u>Progression:</u> 3 Jahre: IFNβ 14% vs. P 23% 5 Jahre: IFNβ 27% vs. P 38% 8 Jahre IFNβ 24,5% vs. P 22,5% 11 Jahre: IFNβ 18,6% vs. P 24,3%
REFLEX <sup>23</sup>	Phase III 2 Jahre (++)	✓ IFNβ 1a 44 µg 1x/Woche: 171 ✓ IFNβ 1a 44 µg 3x/Woche: 175 ✓ Plazebo: 171	KIS	<u>CDMS:</u> Plazebo: 38% IFNβ 1x/Woche: 22%, (HR 0,53 [0,35-0,79]) IFNβ 3x/Woche: 21% (HR 0,48 [0,31-0,73])	
ADVANCE <sup>24</sup>	Phase III 48 Wochen (++)	✓ PEG-IFNβ 1a 125 µg 2x/Monat: 512 ✓ PEG-IFNβ 1a 125 µg 1x/Monat: 500 ✓ Plazebo: 500	RRMS	<u>Schub:</u> ✓ Plazebo: 72% ✓ IFNβ 2x/Monat: 82% ✓ IFNβ 1x/Monat: 79% AR 2x/Monat: 10,8% (CI: 5,7-15,97), 1x/Monat: 7,4% (CI: 2,1-12,7) <u>Progression:</u> ✓ Plazebo: 90% ✓ IFNβ 2x/Monat: 94% ✓ IFNβ 1x/Monat: 94% AR 2x/Monat: 3,9% (CI: 0,6-7,3), 1x/Monat: 3,8 (CI: 0,4-7,2)	

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

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

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

## Referenzen

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

14. Panitch H et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: Results from a 3-year controlled study. *Neurology*, 2004. 63(10):1788-95.
15. Jacobs L D et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med*, 2000. 343(13):898-904.
16. Kinkel R P et al. IM interferon β-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology*, 2006. 66(5):678-84.
17. Kinkel R P et al. Association between immediate initiation of intramuscular interferon beta-1a at the time of a clinically isolated syndrome and long-term outcomes: a 10-year follow-up of the Controlled High-Risk Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study in Ongoing Neurological Surveillance. *Arch Neurol*, 2012. 69(2):183-90.
18. Comi G et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet*, 2001. 357(9268):1576-82.
19. Kappos L et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*, 2006. 67(7):1242-49.
20. Kappos L et al. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol*, 2009. 8(11):987-97.
21. Edan G et al. Long-term impact of interferon beta-1b in patients with CIS: 8-Year follow-up of BENEFIT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004. 85(11):1183-89.
22. Kappos L et al. The 11-year long-term follow-up study from the randomized BENEFIT CIS trial. *Neurology*, 2006. 87(10):978-87.
23. Comi G et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): A phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol*, 2012. 11(1):33-41.
24. Calabresi P A et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): A randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol*, 2014. 13(7):657-65.

Tabelle B2: Glatirameroide

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

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppen (Zahl Behandelter)	Charakteristika Behandelter	Endpunkte	Anmerkungen
BEYOND <sup>5</sup>	Randomisierte, aktiv kontrollierte Studie mind. 24 Monate (++)	✓ Glatirameracetat 20 mg/d: 448 ✓ IFNβ 1b 500 µg s.c. alle 2 Tage: 899 ✓ IFNβ 1b 250 µg s.c. alle 2 Tage: 897	RRMS ✓ ohne Vortherapie ✓ 18-55 Jahre ✓ EDSS ≤ 5	<u>Jährliche Schubrate:</u> ✓ GLAT: 0,34 ✓ IFNβ 1b 500 µg: 0,33 ✓ IFNβ 1b 250 µg: 0,36; ns <u>Progression:</u> (6 Monate bestätigt) ✓ GLAT: 20% ✓ IFNβ 1b 500 µg: 22% ✓ IFNβ 1b 250 µg: 21%; ns	
Calabrese 2012 <sup>6</sup>	Randomisierte Studie 24 Monate (+)	✓ Glatirameracetat 20 mg/d: 48 ✓ IFNβ 1a 44 µg 3x/Woche s.c.: 46 ✓ IFNβ 1a 30 µg/ Woche i.m.: 47 ✓ Plazebo: 50	RRMS ✓ ohne Vortherapie ✓ 18-55 Jahre ✓ EDSS ≤ 5	<u>Jährliche Schubrate:</u> ✓ GLAT: 0,5 ✓ IFNβ 1a 44 µg: 0,4 ✓ IFNβ 1a 30 µg: 1,3;**	✓ Veränderung EDSS: GLAT: 0,3 IFNβ 1a 44 µg: 0,2 IFNβ 1a 30 µg: 0,5
GALA <sup>7</sup>	Phase III 12 Monate (+++)	✓ Glatirameracetat 40 mg s.c. 3x/Woche: 943 ✓ Plazebo: 461	RRMS ✓ nicht und vorbehandelte Personen ✓ 18-55 Jahre ✓ EDSS ≤ 5,5	<u>Jährliche Schubrate:</u> ✓ GLAT: 0,33 ✓ Plazebo: 0,51 AR 0,18, RR 34%;*** <u>Progression:</u> (3 Monate bestätigt) ✓ GLAT: 4,5 % ✓ Plazebo: 3,7%; ns	
GALA-Extensionsstudie <sup>8</sup>	Phase III offene Extensionsstudie bis zu 6 Jahre (+)	✓ Glatirameracetat 40 mg s.c. 3x/Woche: ✓ früh: 943 ✓ verzögert: 461	RRMS	<u>Jährliche Schubrate (Jahr 6):</u> ✓ früh: 0,14 ✓ verzögert: 0,1; ns <u>Progression:</u> (6 Monate bestätigt) ✓ früh: 17% ✓ verzögert: 15%; ns	
PreCISE <sup>9</sup>	Phase III bis zu 36 Monate (+++)	✓ Glatirameracetat 20 mg/d: 243 ✓ Plazebo: 238	KIS ✓ mit monofokaler Manifestation ✓ ohne Vortherapie ✓ 18-45 Jahre	<u>CDMS:</u> ✓ GLAT: 0,24 ✓ Plazebo: 0,43 AR 0,19, RR 45%;***	

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppen (Zahl Behandelter)	Charakteristika Behandelter	Endpunkte	Anmerkungen
PreCISE Extensions-studie <sup>10</sup>	Phase III offene Extensionsstudie 24 Monate (+)	Glatirameracetat 20 mg/d ✓ früh: 198 ✓ verzögert: 211		<u>CDMS:</u> ✓ GLAT früh: 0,34 ✓ GLAT verzögert: 0,56 AR 0,22, RR 41%;***	
PROMiSe <sup>11</sup>	Phase III 36 Monate (+++)	✓ Glatirameracetat 20 mg/d: 627 ✓ Plazebo: 316	PPMS ✓ nicht u. vorbehandelte Personen ✓ 30-65 Jahre ✓ EDSS 3-6,5	<u>Progression:</u> (6 Monate bestätigt) ✓ GLAT: 39,6% ✓ Plazebo: 45,2% ✓ AR 5,6%, RR 12%; ns	
GATE <sup>12</sup>	Phase III Non-inferiority 9 Monate (+++)	Glatirameracetat 20 mg/d ✓ Originator: 357 ✓ Biosimilar: 353 ✓ Plazebo: 84	RRMS ✓ ohne Vortherapie ✓ 18-55 Jahre ✓ EDSS ≤ 5,5	<u>KM-aufnehmende Herde</u> (zwischen Monat 7 und 9) ✓ Originator: 0,38 ✓ Biosimilar: 0,42 ✓ Plazebo: 0,82	
Cheshmavar 2021 <sup>13</sup>	Randomisierte, unverblinde-te, aktiv kontrollierte Studie 24 Monate (+)	✓ Glatirameracetat 40 mg s.c. 3x/Woche: 36 ✓ Rituximab 1g i. 1x alle 6 Monate: 37	SPMS ✓ Jährliche Schubrate ≥1 ✓ 18-55 Jahre ✓ EDSS 0-5	<u>EDSS nach 12 Monaten:</u> ✓ GLAT: 4,6 ✓ RTX: 4,14; ns <u>Jährliche Schubrate (12 Monate):</u> ✓ GLAT: 0,22 ✓ RTX: 0,41; ns	

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

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

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

## Referenzen

1. Johnson K P et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*, 1995. 45:1268-76.
2. Johnson K P et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. *Mult Scler J*, 2000. 6:255-66.
3. Mikol D D et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif versus Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol*, 2008. 7:903-14.
4. Cadavid D et al. Efficacy of treatment of MS with IFN $\beta$ -1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology*, 2009. 72:1976-83.
5. O'Connor P 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. 8:889-97.
6. Calabrese M et al. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *MultScler J*, 2012. 18:418-24.
7. Kahn O A et al. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2013. 73:705-13.
8. Rieckmann P et al. Long-term efficacy and safety of three times weekly dosing regimen of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients: Seven-year results of the GALA open-label extension study. *Mult Scler J Exp Transl Clin*, 2021. 7:20552173211061550
9. Comi G et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2009. 374:1503-11.
10. Comi G et al. Effects of early treatment with glatiramer acetate in patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler J*, 2013. 19:1074-83.
11. Wolinsky J S 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.
12. Cohen J et al. Equivalence of generic glatiramer acetate in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA Neurology*, 2015. 72:1433-41.
13. Cheshmavar M et al. Rituximab and glatiramer acetate in secondary progressive multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *Acta Neurol Scand*, 2021. 143:178-187.

Tabelle B3: Dimethylfumarat / Diroximelfumarat

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppen (Zahl Behandelter)	Charakteristika Behandelter	Endpunkte	Anmerkungen
<b>Dimethylfumarat (DMF)</b>					
Kappos, 2008 <sup>1</sup>	Phase II 24 Wochen (+++)	✓ BG12 1x 120 mg/d: 64 ✓ BG12 3x 120 mg/d: 64 ✓ BG12 3x 240 mg/d: 64 ✓ Plazebo: 65	RRMS ✓ EDSS ≤ 5 ✓ ≥ 1 Schub in den letzten 12 Mo. oder ≥ 1 KM+ Läsion in einem MRT ≤ 6 Wo.	<u>Zahl neuer KM+ Läsionen:</u> (Woche 12 bis 24) ✓ BG12 3x 240 mg/d 1,4 ± 3,8 (mean ± SD) ✓ Plazebo 4,5 ± 7,4 RR 69%, p < 0,0001. Übrige DMF-Dosierungen nicht signifikant <u>Schubrate:</u> keine signifikanten Unterschiede <u>Progression:</u> keine Auswertung	✓ Zweiteilige Studie: 1. Teil Woche 0-24: Effektivität 2. Teil Woche 25-48: Sicherheit (Plazebo-Arm wurde auf BG12 3x 240 mg/d umgestellt)
CONFIRM <sup>2</sup>	Phase III 96 Wochen (+++)	✓ BG12 2x 240 mg/d: 359 ✓ BG12 3x 240 mg/d: 345 ✓ Plazebo: 363	RRMS ✓ EDSS ≤ 5 ✓ ≥ 1 Schub in den letzten 12 Mo. oder ≥ 1 KM+ Läsion in einem MRT ≤ 6 Wo.	<u>Jährliche Schubrate:</u> ✓ BG12 2x 240 mg/d: 0,22; RR (vs. Plazebo) 44%*** ✓ BG12 3x 240 mg/d: 0,20; RR (vs. Plazebo) 51%*** ✓ Plazebo: 0,40 <u>Progression:</u> (bestätigt nach 12 Wochen) keine signifikanten Unterschiede	▪ Glatirameracetat (20 mg/d s.c.; n = 350) als Referenz (open- label) ▪ Open-label Extension: ENDORSE
DEFINE <sup>3</sup>	Phase III 2 Jahre (+++)	✓ BG12 2x 240 mg/d: 410 ✓ BG12 3x 240 mg/d: 416 ✓ Plazebo: 408	RRMS ✓ EDSS ≤ 5 ✓ ≥ 1 Schub in den letzten 12 Mo. oder ≥ 1 KM+ Läsion in einem MRT ≤ 6 Wo.	<u>Jährliche Schubrate:</u> ✓ BG12 2x 240 mg/d: 0,17; RR (vs. Plazebo) 53%*** ✓ BG12 3x 240 mg/d: 0,19; RR (vs. Plazebo) 48%*** ✓ Plazebo: 0,36 <u>Progression:</u> (bestätigt nach 12 Wochen) ✓ BG12 2x 240 mg/d: 16%; RR (vs. Plazebo) 38%** ✓ BG12 3x 240 mg/d: 18%, RR (vs. Plazebo) 34%* ✓ Plazebo: 27%	▪ Open-label Extension: ENDORSE

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

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

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

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

## Referenzen

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

Tabelle B4: Teriflunomid

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

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppen (Zahl Behandelter)	Charakteristika Behandelter	Endpunkte	Anmerkungen
TENERE <sup>4</sup>	Phase III 48 bis 114 Wochen Time-to- event- Design (++)	✓ Teriflunomid 14 mg: 111 ✓ IFNβ 1a: 101	RRMS ✓ > 18 Jahre ✓ EDSS ≤ 5,5	<u>Therapieversagen:</u> ns <u>Schub:</u> ✓ Teriflunomid: 0,26 ✓ IFNβ: 0,22; ns	▪ Ungewöhnlicher primärer Endpunkt: Zeit bis zum Therapieversagen (Komposit aus Schub und Therapiebeendigung)
ASCLEPIOS I und II <sup>5</sup>	Phase III bis zu 30 Monate (+++)	✓ Ofatumumab 20 mg s.c.: 946 ✓ Teriflunomid 14 mg: 936	RRMS oder SPMS mit Schüben ✓ 18-55 Jahre ✓ 1 Schub im Jahr zuvor oder 2 Schübe in 2 Jahren zuvor oder eine KM+ Läsion im MRT im Jahr zuvor	<u>Jährliche Schubrate:</u> ASCLEPIOS I: ✓ Ofatumumab: 0,11 ✓ Teriflunomid: 0,22 AR 0,11, RR 50%;*** ASCLEPIOS II: ✓ Ofatumumab: 0,10 ✓ Teriflunomid: 0,25 AR 0,15, RR 60%;*** <u>Progression:</u> (bestätigt nach 12/24 Wochen): ASCLEPIOS I: ✓ Ofatumumab: 11,3%/8,2% ✓ Teriflunomid: 15,4%/13%;**/** ASCLEPIOS II: ✓ Ofatumumab: 10,5%/8% ✓ Teriflunomid: 14,6%/10,9%;**/**	▪ In beiden Studien > 90% mit RRMS, ca 40% hatten zuvor keine Therapie.

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppen (Zahl Behandelter)	Charakteristika Behandelter	Endpunkte	Anmerkungen
TERIKIDS <sup>6</sup>	Phase III bis zu 48 Wochen Time-to- event- Design (+++)	✓ Teriflunomid (3,5 mg/d bei ≤ 40 kg KG bzw. 7 mg/d bei > 40 kg KG: 109 ✓ Plazebo: 57	Relapsierende MS <sup>†</sup> ✓ 10-17 Jahre ✓ EDSS ≤ 5,5 ✓ 1 Schub im Jahr zuvor oder 2 Schübe in 2 Jahren zuvor oder eine KM+ Läsion im MRT im Jahr zuvor	<u>Zeit bis zum ersten Schub (primär)</u> ✓ HR 0,66, CI 0,39–1,11, ns <u>neue / sich vergrößernde T2- Läsionen (sekundär)</u> ✓ RR 0,45, CI 0,29–0,79, *** <u>Kontrastmittelaufnehmende Läsionen (sekundär)</u> ✓ RR 0,25, CI 0,13–0,51, ****	▪ Gewichtsadaptierte Äquivalenzdosis zu 14 mg/d bei Erwachsenen ▪ Sensitivitätsanalyse (per-Protokoll): Kombinierter Endpunkt erster Schub und starke <sup>6</sup> MRT-Aktivität: ✓ HR 0,57, CI 0,37–0,87, *

\*p < 0,05, \*\*p < 0,01, \*\*\*p < 0,001, \*\*\*\* p < 0,0001, ns nicht signifikant, <sup>†</sup>gemäß Krupp et al. 2013.

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

Abkürzungen: AR absolute Risikoreduktion, CDMS klinisch definitive MS, CI 95%-Konfidenzintervall, HR Hazard Ratio, IFNβ Beta-Interferon, kg KG Kilogramm Körpergewicht, KIS klinisch isoliertes Syndrom, RR relative Risikoreduktion, T2 T2-gewichtete MRT-Sequenz.

## Referenzen

1. O'Connor P et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med, 2011. 365(14):1293-303.
2. Confavreux C et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol, 2014. 13(3):247-56.
3. Miller A E et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol, 2014. 13(10):977-86.
4. Vermersch P et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. Mult Scler, 2014. 20(6):705-16.
5. Hauser S L et al. ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II Trial Groups. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. N Engl J Med, 2020. 383:546-57.
6. Chitnis T et al. Safety and efficacy of teriflunomide in paediatric multiple sclerosis (TERIKIDS): a multicentre, double-blind, phase 3, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Neurol, 2021. 20(12):1001-11.

Tabelle B5: S1P-Rezeptor Modulatoren

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

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppen (Zahl Behandelter)	Charakteristika Behandelter	Endpunkte	Anmerkungen
TRANSFORMS <sup>4</sup>	Phase III 12 Monate (+++)	✓ Fingolimod 1,25 mg/d: 420 ✓ Fingolimod 0,5 mg/d: 429 ✓ IFNβ 1a i.m.: 431	RRMS  ✓ 18-55 Jahre ✓ EDSS ≤ 5,5  2 Schübe in den letzten beiden Jahren oder 1 Schub im letzten Jahr	<u>Jährliche Schubrate:</u>  ✓ Fingolimod 0,5 mg: 0,16 ✓ IFNβ 1a i.m.: 0,33 AR 0,17, RR 52%;***  <u>Progression:</u>  ✓ Fingolimod 0,5 mg: 5,9% ✓ IFNβ 1a i.m.: 7,9%; ns	▪ Nur etwas mehr als 40% der Behandelten in allen Gruppen waren therapienaiiv.
PARADIGMS <sup>5</sup>	Phase III 24 Monate (+++)	✓ Fingolimod 0,5 mg/d: 107 ✓ IFNβ 1a i.m.: 108	Kinder (10-17 Jahre) mit RRMS  ✓ EDSS ≤ 5,5 ✓ Mind. 1 Schub im Jahr davor oder mind. 2 Schübe in den letzten beiden Jahren davor oder 1 KM+- Läsion im cMRT in den letzten 6 Mo.	<u>Jährliche Schubrate:</u>  ✓ Fingolimod: 0,12 ✓ IFNβ 1a: 0,67 AR 0,55, RR 82%;***  <u>Progression:</u>  n.a.	▪ Hohe Rate von Nebenwirkungen in der Fingolimod-Gruppe: 6 Behandelte mit Anfällen; jeweils eine Person mit Agranulozytose, Autoimmun-Uveitis, Hypersensitivitätsvaskulitis
INFORMS <sup>6</sup>	Phase III mindestens 36 Monate bis max. 5 Jahre (+++)	✓ Fingolimod 0,5 mg/d: 336 ✓ Plazebo: 487	PPMS  ✓ Krankheitsdauer 2-10 Jahre ✓ EDSS 3,5 - 6,0 ✓ EDSS-Anstieg von mind. 0,5 in den letzten 2 Jahren	<u>Progression:</u> (bestätigt nach 3 Monaten)  ✓ Fingolimod: 69% ✓ Plazebo: 69%; ns	▪ 147 Behandelte hatten 1,25 mg Fingolimod erhalten und wurden nicht in die Auswertung bezüglich der Effektivität einbezogen.

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppen (Zahl Behandelter)	Charakteristika Behandelter	Endpunkte	Anmerkungen
<b>Ozanimod</b>					
RADIANCE Phase II/III <sup>7</sup>	Phase II (+++)	✓ Ozanimod 0,46 mg/d: 87 ✓ Ozanimod 0,92 mg/d: 83 ✓ Plazebo: 88	RMS ✓ EDSS ≤ 5	<u>Jährliche Schubrate:</u> (sekundärer Endpunkt) Ozanimod 0,46 mg/d: 0,35; ns Ozanimod 0,92 mg/d: 0,24; * <u>Progression:</u> n.a.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Primärer Endpunkt: Zahl neuer KM+ Läsionen in Woche 12-24 Ozanimod 0,46 mg/d: 1,5 (OR 0,16, CI 0,08-0,30; ***) Ozanimod 0,92 mg/d: 1,5 (OR 0,11, CI 0,06-0,21; ***) Plazebo: 11,1</li> </ul>
RADIANCE Phase III <sup>8</sup>	Phase III 24 Monate (+++)	✓ Ozanimod 0,46 mg/d: 439 ✓ Ozanimod 0,92 mg/d: 433 ✓ IFNβ 1a i.m.: 441	RMS EDSS ≤ 5	<u>Jährliche Schubrate:</u> ✓ Ozanimod 0,46 mg/d: 0,22 ✓ Ozanimod 0,92 mg/d: 0,17 ✓ IFNβ 1a: 0,28 RR 21/38%; */***	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Progression:</u> (bestätigt nach 3 Mo; gepoolte Analyse)           <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Ozanimod 0,46 mg/d: 6,5%</li> <li>✓ Ozanimod 0,92 mg/d: 7,6%</li> <li>✓ IFNβ 7,8%; ns</li> </ul> </li> </ul>
SUNBEAM <sup>9</sup>	Phase III mind. 12 Monate (+++)	✓ Ozanimod 0,46 mg/d: 451 ✓ Ozanimod 0,92 mg/d: 447 ✓ IFNβ 1a i.m.: 448	RMS EDSS ≤ 5	<u>Jährliche Schubrate:</u> ✓ Ozanimod 0,46 mg/d: 0,24 ✓ Ozanimod 0,92 mg/d: 0,18 ✓ IFNβ 1a: 0,35 RR 31/48%; **/***	
<b>Ponesimod</b>					
OPTIMUM <sup>10</sup>	Phase III 2 Jahre (+++)	✓ Ponesimod 20 mg/d: 567 ✓ Teriflunomid 14 mg/d: 566	RMS ✓ EDSS ≤ 5,5	<u>Jährliche Schubrate:</u> ✓ Ponesimod: 0,202 ✓ Teriflunomid: 0,290 RR 30,5%; *** <u>Progression:</u> (bestätigt nach 12 Wochen) ns	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Erste Head-to-Head Studie oraler Immuntherapien</li> </ul>

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppen (Zahl Behandelter)	Charakteristika Behandelter	Endpunkte	Anmerkungen
<b>Siponimod</b>					
BOLD <sup>11</sup>	Phase II 6 Monate (+++)	✓ Siponimod 2 mg/d: 49 ✓ Plazebo: 45	RRMS ✓ EDSS ≤ 5	<u>Jährliche Schubrate:</u> (sekundärer Endpunkt) ✓ Siponimod: 0,20 ✓ Plazebo: 0,58;* <u>Progression:</u> N/A	▪ Dosisfindungsstudie, 5 Dosierungen in 2 Kohorten.
EXPAND <sup>12</sup>	Phase III Time-to-event Design; Behandlung bis max. 3 Jahre (+++)	✓ Siponimod 2 mg/d: 1105 ✓ Plazebo: 546	SPMS ✓ EDSS 3,0-6,5	<u>Progression:</u> (bestätigt nach 3 Monaten) ✓ Siponimod 26% ✓ Plazebo: 32%;* <u>Jährliche Schubrate:</u> ✓ Siponimod: 0,07 ✓ Plazebo: 0,16;***	

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

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

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

## Referenzen

1. Kappos L et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2006. 355(11):1124-40.
2. Kappos L et al. A Placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med, 2010. 362(5):387-401.
3. Calabresi P A et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol, 2014. 13:545-56.
4. Cohen J A et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med, 2010. 362(5):402-15.
5. Chitnis T et al. Trial of fingolimod versus interferon beta-1a in pediatric multiple sclerosis. N Engl J Med, 2018. 379(11):1017-27.

6. Lublin F et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol, 2016. 387(10023):1075-84.
7. Cohen J A et al. Safety and efficacy of the selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator ozanimod in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Neurol, 2016. 15(4):373-81.
8. Cohen J A et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial. Lancet Neurol 2019. 18(11):1021-33.
9. Comi G et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. Lancet Neurol, 2019. 18(11):1009-20.
10. Kappos L et al. Ponesimod compared with teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis in the active-comparator phase 3 OPTIMUM study: a randomized clinical trial. JAMA Neurol, 2021. 78(5):558-67.
11. Selimaj K et al. Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (BOLD): an adaptive, dose-ranging, randomised, phase 2 study. Lancet Neurol, 2013. 12(8):756-67.
12. Kappos L et al. Siponimod versus Placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. Lancet, 2018. 391(10127):1263-73.

Tabelle B6: Cladribin

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppen (Zahl Behandelter)	Charakteristika Behandelter	Endpunkte	Anmerkungen
CLARITY <sup>1</sup>	Phase III 96 Wochen (+++)	✓ Cladribin 3,5 mg/kg KG: 433  ✓ Cladribin 5,25 mg/kg KG: 456  ✓ Plazebo: 437	RRMS  ✓ 3 Monate ohne Vortherapie  ✓ 18-65 Jahre  ✓ EDSS ≤ 5,5	<u>Jährliche Schubrate:</u>  ✓ Cladribin 3,5 mg/mg KG: 0,14;*** ✓ Cladribin 5,25 mg/mg KG: 0,15;*** ✓ Plazebo: 0,33  <u>Progression:</u> (bestätigt nach 3 Monaten)  ✓ Cladribin 3,5 mg/kg KG: 14,3% (HR 0,67, CI 0,48-0,93) ✓ Cladribin 5,25 mg/kg KG: 15,1 (HR 0,69, CI 0,49-0,96) ✓ Plazebo: 21,6%	▪ Geringe und im Vergleich zu anderen DMD-Studien niedrigere Schubrate in der Plazebogruppe
ORACLE- MS <sup>a,2</sup>	Phase III 96 Wochen (+++)	✓ Cladribin 3,5 mg/kg KG: 206  ✓ Cladribin 5,25 mg/kg KG: 204  ✓ Plazebo: 206	KIS  ✓ 18-55 Jahre  ✓ EDSS ≤ 5,5	<u>CDMS:</u>  ✓ Cladribin 3,5 mg/mg KG: 14,0% ✓ Cladribin 5,25 mg/kg KG: 15,9% ✓ Plazebo: 38,0%  HR (Cladribin 5,25 mg/mg KG) 0,38, CI 0,25-0,58 HR (Cladribin 3,5 mg/kg KG) 0,33, CI 0,21-0,51	▪ Unterschiede zwischen Originalpublikation und EMA-Bewertung  In der Studie wurden aufgrund der vorzeitigen Beendigung nur 122 statt der geplanten 127 CDMS-Konversionen dokumentiert und die Nachbeobachtungszeit verkürzt. Ein negativer Effekt auf die Ergebnisse wurde durch die EMA als unwahrscheinlich erachtet.

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

Qualität: + randomisiert-kontrolliert; ++ randomisiert-kontrolliert, Rater geblendet; +++ randomisiert-kontrolliert, double-dummy, volle Verblindung, KH, Kohortenstudie. Abkürzungen: CDMS klinisch definitive MS, CI 95%-Konfidenzintervall, HR Hazard Ratio, KG Körpergewicht

<sup>a</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 unterbrochen wurde.

## Referenzen

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

Tabelle B7: Natalizumab

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppen (Zahl Behandelter)	Charakteristika Behandelter	Endpunkte	Anmerkungen
Miller 2003 <sup>1</sup>	Phase II 6 Monate (+++)	✓ Natalizumab 3 mg/kg KG KG i.v.: 68 ✓ Natalizumab 6 mg/kg KG i.v.: 74 ✓ Plazebo: 71 alle 4 Wochen	RRMS, SPMS mit Schubaktivität ✓ 18-65 Jahre ✓ ≥ 2 Schübe in 2 Jahren oder ≥ 3 T2-Läsionen im cMRT ✓ EDSS 2-6,5	<u>Schübe:</u> (sekundärer Endpunkt) ✓ Natalizumab: 13 bzw. 14 Personen mit Schüben (19%);* ✓ Plazebo: 27 Personen mit Schüben (38%) <u>Progression:</u> (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 6-mg/kg-Natalizumab-Gruppe (**jeweils versus Plazebo)
GLANCE <sup>2</sup>	Phase II 24 Wochen (+++)	✓ Natalizumab 300 mg i.v.: 55 ✓ Plazebo: 55 alle 4 Wochen <i>add-on</i> zu Glatirameracetat 20 mg s.c. täglich	RMS ✓ 18-55 Jahre ✓ Vortherapie mit Glatirameracetat für ≥12 Mo, dabei ≥ 1 Schub ✓ EDSS ≤ 5	<u>Jährliche Schubrate:</u> (explorativ) ✓ Natalizumab + Glatirameracetat: 0,4; ns ✓ Glatirameracetat: 0,67 <u>Progression:</u> (explorativ) ✓ Stabiler EDSS über 24 Wochen ohne Unterschied zwischen beiden Gruppen	• Primärer Endpunkt war mittlere Rate neuer aktiver Läsionen (KM+, neue/vergrößernde T2-Läsionen im cMRT: 0,03 in der Natalizumab+ Glatirameracetat-Gruppe versus 0,11 in der Glatirameracetat-Gruppe.*
AFFIRM <sup>3</sup>	Phase III 2 Jahre (+++)	✓ Natalizumab 300 mg i.v.: 627 ✓ Plazebo: 315 alle 4 Wochen	RRMS ✓ 18-50 Jahre ✓ ≥ 1 Schub in 12 Mo ✓ EDSS ≤ 5	<u>Jährliche Schubrate:</u> ✓ Natalizumab: 0,26 ✓ Plazebo: 0,81 AR 0,55, RR 68%,*** nach 1 Jahr Anhaltender Unterschied auch nach 2 Jahren <u>Progression:</u> (bestätigt nach 12 Wochen) ✓ Natalizumab: 17% ✓ Plazebo: 29% HR 0,58 nach 2 Jahren (***)	

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppen (Zahl Behandelter)	Charakteristika Behandelter	Endpunkte	Anmerkungen
SENTINEL <sup>4</sup>	Phase III 2 Jahre (+++)	✓ Natalizumab 300 mg i.v. alle 4 Wochen plus IFNβ 1a i.m. einmal wöchentlich: 589  ✓ Plazebo plus IFNβ 1a i.m.: 582	RRMS  ✓ 18-55 Jahre ✓ Vortherapie mit IFNβ 1a i.m. für ≥ 12 Mo, ≥ 1 Schub in 12 Mo ✓ EDSS ≤ 5	<u>Jährliche Schubrate:</u>  ✓ Natalizumab plus IFNβ: 0,38 ✓ IFNβ: 0,82 nach 1 Jahr (AR 0,44, RR 54%;***) anhaltender Unterschied auch nach 2 Jahren (0,34 versus 0,75)  <u>Progression:</u> (bestätigt nach 12 Wochen)  ✓ Natalizumab plus IFNβ: 23% ✓ IFNβ: 29% HR 0,76 nach 2 Jahren (*)	▪ 1 Monat vor Studienende gestoppt wg. 2 PML-Fällen ▪ nach 24 Wochen bestätigte Behinderungsprogression: n.s. Natalizumab plus IFNβ 15% IFNβ 18%
ASCEND <sup>5</sup>	Phase III 2 Jahre (+++)	✓ Natalizumab 300 mg i.v. alle 4 Wochen: 439  ✓ Plazebo: 449	SPMS seit mind. 2 Jahren  ✓ 18-58 Jahre ✓ keine Vortherapie mit Natalizumab ✓ schubunabhängige Progression im Jahr zuvor, kein Schub < 3 Mo vor Einschluss ✓ EDSS 3,0-6,5	<u>Progression:</u>  Primärer Endpunkt (component disability progression aus EDSS, T25FW und 9HPT) nicht erreicht	▪ Reduzierte Progression für Natalizumab-Behandlung im 9HPT (OR 0,56, 95%-CI 0,40-0,80), RR 44%; AR 8% (15% Natalizumab versus 23% Plazebo)
NOVA <sup>6</sup>	Phase IIIb Bis zu 102 Wochen (++)	✓ Natalizumab 300 mg i.v. alle 6 Wochen (EID): 247  ✓ Natalizumab 300 mg i.v. alle 4 Wochen: 242	RRMS  ✓ 18-60 Jahre ✓ mind. 12 monatige Vorbehandlung mit Natalizumab, darunter klinisch und im MRT stabil ✓ EDSS ≤ 5,5	<u>MRT:</u>  Anzahl neuer/sich vergrößernde T2-Läsionen als adjustierter Mittelwert in 2 statistischen Modellen:  ✓ Modell a) 4 Wochen Intervall: 0,05 vs. 6-Wochen-Intervall: 0,20; p=0,076 ✓ Modell b) 4-Wochen-Intervall: 0,06 vs. 0,31 (6-Wochen-Intervall: 0,31; p=0,044	▪ Design nur <i>open-label, rater blinded</i> ▪ Kein primärer klinischer Endpunkt ▪ KEIN Non-Inferiority Design  ✓ 1 PML-Fall in der EID-Gruppe KEIN Non-Inferiority Design

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

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

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

## Referenzen

1. Miller et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2003. 348:15-23.
2. Goodman et al. GLANCE Results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*, 2009. 72:806-12.
3. Polman et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2006. 354:899-910.
4. Rudick et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2006. 354:911-23.
5. Kapoor et al. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol*, 2018. 17:405-15.
6. Foley et al. Comparison of switching to 6-week dosing of natalizumab versus continuing with 4-week dosing in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (NOVA): a randomised, controlled, open-label, phase 3b trial. *Lancet Neurol*, 2022. 21(7):608-19.

Tabelle B8: anti-CD20 Antikörper

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppen (Zahl Behandelter)	Charakteristika Behandelter	Endpunkte	Anmerkungen
<b>Rituximab</b>					
HERMES <sup>1</sup>	Phase II 48 Wochen (++)	✓ Rituximab: 69 ✓ Plazebo: 35	RRMS ✓ mind. 1 Schub im Jahr davor, nicht und vorbehandelte Personen ✓ 18-55 Jahre ✓ EDSS ≤ 5	Personen mit Schub: (sekundärer Endpunkt) 24 Wochen: ✓ Rituximab: 14,5%;* ✓ Plazebo: 34,3% 48 Wochen: ✓ Rituximab: 20,3%;* ✓ Plazebo: 40,0%	▪ Kurze Studiendauer
OLYMPUS <sup>2</sup>	Phase II 96/122 Wochen (++)	✓ Rituximab: 292 ✓ Plazebo: 147	PPMS ✓ 18-65 Jahre ✓ EDSS 2,0-6,5	Progression: (bestätigt nach 12 Wochen) ✓ Rituximab: 30,2%; ns ✓ Plazebo: 38,5%	▪ Subgruppenanalysen zeigen positiven Effekt für junge Behandelte (jünger als 51 Jahre) und solche mit KM+-Läsionen.
Schwedisches MS Register <sup>3</sup>	Registerstudie bis zu 88 Monate (KH)	Rituximab ✓ RRMS: 557 ✓ SPMS: 198 ✓ PPMS: 67		Jährliche Schubrate: ✓ RRMS: 0,044 ✓ SPMS: 0,038 ✓ PPMS: 0,015	▪ Registerstudie
Schwedisches MS-Register <sup>4</sup>	Registerstudie (KH)	✓ Rituximab: 120 ✓ injizierbare DMT: 215 ✓ Dimethylfumarat: 86 ✓ Fingolimod: 17 ✓ Natalizumab: 50	RRMS ✓ therapienaiv	Jährliche Schubrate: ✓ Rituximab: 0,03 ✓ injizierbare DMT: 0,21 ✓ Dimethylfumarat: 0,12 ✓ Fingolimod: 0,16 ✓ Natalizumab: 0,14	

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppen (Zahl Behandelter)	Charakteristika Behandelter	Endpunkte	Anmerkungen
RIFUND-MS <sup>5</sup>	Phase III 24 Monate (++)	✓ Rituximab i.v. 1.000 mg Monat 0, 500 mg alle 6 Monate danach: 100 ✓ Dimethylfumarat 240 mg 2x/d: 100	RRMS oder KIS ✓ 18-50 Jahre ✓ „aktive Erkrankung“ im letzten Jahr ✓ < 10 Jahre Krankheitsdauer ✓ therapienaiiv oder IFN/GLAT ✓ EDSS -≤5,5	<u>Rate ≥1 Schub in 24 Monaten:</u> ✓ Rituximab: 3% ✓ Dimethylfumarat: 16% Risk ratio 0,19 (CI 0,06-0,62, p = 0,0060) ✓ Risikoreduktion 13% absolut / 81% <u>Behindernsprogression:</u> ✓ Kein signifikanter Unterschied Risikoreduktion 13% absolut / 81%	▪ Nur „rater-blinded“
<b>Ocrelizumab</b>					
NCT00676715 <sup>6</sup>	Phase II 48 Wochen (++)	✓ Ocrelizumab 600 mg: 55 ✓ Ocrelizumab 2.000 mg: 55 ✓ IFNβ 1a 30 µg i.m.: 54 ✓ Plazebo: 54	RRMS ✓ ≥ 2 Schübe in 3 Jahren, nicht/ vorbehandelte Personen ✓ 18-55 Jahre ✓ EDSS 1-6	<u>Jährliche Schubrate:</u> (sekundärer Endpunkt) ✓ Ocrelizumab 600 mg: 0,13 ✓ Ocrelizumab 2.000 mg: 0,17 ✓ IFNβ 1a: 0,36 ✓ Plazebo: 0,64 Ocrelizumab 600 mg vs. Plazebo: AR 0,51, RR 80%; ***	▪ Kurze Studiendauer
OPERA I <sup>7</sup>	Phase III 96 Wochen (++++)	✓ Ocrelizumab 600 mg alle 24 Wo: 410 ✓ IFNβ 1a 44 µg s.c.: 411	RRMS ✓ 18-55 Jahre ✓ Krankheit ≤ 10 Jahre bei EDSS ≤ 2,0 ✓ EDSS 0-5,5 ✓ ≥ 2 Schübe in den letzten 2 Jahren oder 1 Schub im letzten Jahr	<u>Jährliche Schubrate:</u> ✓ Ocrelizumab: 0,16 ✓ IFNβ: 0,29 AR 0,13, RR 45%;*** <u>Progression:</u> bestätigt nach 12 Wochen: ✓ Ocrelizumab: 7,6%;** ✓ IFNβ: 12,2% bestätigt nach 24 Wochen: ✓ Ocrelizumab: 5,9%;** ✓ IFNβ: 9,5%	▪ Ca. 30% der Personen waren mit einer DMT vorbehandelt und 70% therapienaiiv. Abbruchrate etwas höher in IFNβ-Gruppe (10,7% versus 17,3%).

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppen (Zahl Behandelter)	Charakteristika Behandelter	Endpunkte	Anmerkungen
OPERA II <sup>7</sup>	Phase III 96 Wochen (+++)	✓ Ocrelizumab 600 mg alle 24 Wo: 417 ✓ IFNβ 1 a 44µg s.c.: 418	RRMS <ul style="list-style-type: none"><li>✓ 18-55 Jahre</li><li>✓ Krankheit ≤ 10 Jahre bei EDSS ≤ 2,0</li><li>✓ EDSS 0-5,5</li><li>✓ ≥ 2 Schübe in den letzten 2 Jahren oder 1 Schub im letzten Jahr</li></ul>	<u>Jährliche Schubrate:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Ocrelizumab: 0,16</li><li>✓ IFNβ: 0,29</li></ul> <p>AR 0,13, RR 45%;***</p> <u>Progression:</u> bestätigt nach 12 Wochen: <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Ocrelizumab: 10,6%;**</li><li>✓ IFNβ: 15,1%</li></ul> bestätigt nach 24 Wochen: <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Ocrelizumab: 7,9%;**</li><li>✓ IFNβ: 11,5%</li></ul>	▪ Ca. 30% der Personen waren mit einer DMT vorbehandelt und 70% therapienaiiv; Abbruchrate etwas höher in IFN-Gruppe (13,7% versus 23,4%).
ORATORIO <sup>8</sup>	Phase III 120 Wochen (++)	✓ Ocrelizumab 600 mg alle 24 Wo: 188 ✓ Plazebo: 244	PPMS <ul style="list-style-type: none"><li>✓ 18-55 Jahre</li><li>✓ EDSS 3,0-6,5</li><li>✓ Krankheit ≤ 10 Jahre bei EDSS ≤ 5,0 oder ≤ 15 Jahre bei EDSS &gt; 5,0</li></ul>	<u>Progression:</u> (bestätigt nach 12 Wochen) <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Ocrelizumab: 32,9%;*</li><li>✓ Plazebo: 39,3%</li></ul>	▪ 82% in der Ocrelizumab-Gruppe und 71% in der Plazebogruppe verblieben 120 Wochen in der Studie; 79% in der Ocrelizumab-Gruppe und 66% in der Plazebogruppe waren noch verblindet zum Zeitpunkt des Studien-„Cut-off“; Auswertung für < und > 45 Jahre sowie für Personen mit vs. ohne KM+ Läsionen nicht ausreichend gepowert.
<b>Ofatumumab</b>					
NCT00640328 <sup>9</sup>	Phase II 48 Wochen (++)	✓ Ofatumumab 100 mg i.v.: 12 ✓ Ofatumumab 300 mg i.v.: 15 ✓ Ofatumumab 700 mg i.v.: 11 ✓ Plazebo: 38, cross-over	RRMS <ul style="list-style-type: none"><li>✓ 18-55 Jahre</li><li>✓ EDSS (0-5)</li></ul>		▪ Kurze Studiendauer, geringe Zahl Behandelter, Cross-over-Design

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppen (Zahl Behandelter)	Charakteristika Behandelter	Endpunkte	Anmerkungen
MIRROR <sup>10</sup>	Phase II 24 Wochen Behandlung, bis 48 Wochen Beobachtung (++)	✓ Ofatumumab 3 mg s.c.: 34 ✓ Ofatumumab 30 mg s.c.: 32 ✓ Ofatumumab 60 mg s.c.: 34 ✓ alle 12 Wochen ✓ Ofatumumab 60 mg s.c. alle 4 Wochen: 64 ✓ Plazebo (ab Woche 12 cross-over, 3 mg): 67	RRMS  ✓ ≥ 1 Schub im Jahr vor Einschluss ✓ oder 2 Schübe in letzten 2 Jahren ✓ oder 1 Schub in letzten 2 Jahren und eine 1 KM- aufnehmende Läsion im letzten Jahr ✓ nicht und vorbehandelte Personen ✓ 18-55 Jahre ✓ EDSS ≤ 5	<u>Zahl neuer KM+Läsionen an Wo 12:</u> (primärer Endpunkt) ✓ Ofatumumab (über alle Dosierungen): 65% Reduktion vs. Plazebo (**). ✓ ≥ 90%ige Reduktion bei allen Ofatumumab-Dosierungen ≥ 30 mg/12 Wo	▪ Kurze Studienlänge ▪ Ausmaß der B-Zell-Depletion war dosisabhängig; eine vollständige Depletion war keine Voraussetzung für einen relevanten Therapieeffekt.
ASCLEPIOS I und II <sup>11</sup>	Phase III bis zu 30 Monate (+++)	✓ Ofatumumab 20 mg s.c.: 946 ✓ Teriflunomid 14 mg: 936	RRMS oder SPMS mit Schüben  ✓ 18-55 Jahre ✓ ein Schub im Jahr zuvor oder 2 Schübe in 2 Jahren zuvor oder eine KM+ Läsion im MRT im Jahr zuvor	<u>Jährliche Schubrate:</u> ASCLEPIOS I: ✓ Ofatumumab: 0,11 ✓ Teriflunomid: 0,22 AR 0,11, RR 50%;*** ASCLEPIOS II: ✓ Ofatumumab: 0,10 ✓ Teriflunomid: 0,25 AR 0,15, RR 60%;*** <u>Progression:</u> (bestätigt nach 12/24 Wochen): ASCLEPIOS I: ✓ Ofatumumab: 11,3%/8,2% ✓ Teriflunomid: 15,4%/13%;**/** ASCLEPIOS II: ✓ Ofatumumab: 10,5%/8% ✓ Teriflunomid: 14,6%/10,9%;**/**	▪ In beiden Studien > 90% mit RRMS, ca. 40% hatten zuvor keine Therapie.

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppen (Zahl Behandelter)	Charakteristika Behandelter	Endpunkte	Anmerkungen
<b>Ublituximab</b>					
ULTIMATE I und II <sup>12</sup>	Phase III 96 Wochen (+++)	<b>ULTIMATE I</b> ✓ Ublituximab: 274 ✓ Teriflunomid: 275 <b>ULTIMATE II:</b> ✓ Ublituximab: 272 ✓ Teriflunomid: 273	RRMS ✓ 18-55 Jahre ✓ EDSS (0-5,5) ✓ 2 Schübe in den letzten 2 Jahren oder 1 Schub oder 1 neue KM+ Läsion im Jahr zuvor.	<b>Jährliche Schubrate:</b> ULTIMATE I: ✓ Ublituximab: 0,08 ✓ Teriflunomid: 0,19 AR 0,11*** ASCLEPIOS II: ✓ Ublituximab: 0,09 ✓ Teriflunomid: 0,18 AR 0,09** <b>Progression:</b> (bestätigt nach 12/24 Wochen): ULTIMATE I und II (pooled) ✓ Ublituximab: 5,2%/3,3% ✓ Teriflunomid: 5,9%/4,8% ns	

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

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

Abkürzungen: AR absolute Risikoreduktion, CI Konfidenzintervall, DMT Disease Modifying Treatment, IFN/GLAT Interferon-beta oder Glatirameracetat, RR relative Risikoreduktion, vs. versus, Wo Wochen

## Referenzen

1. Hauser S L et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. N Engl J Med, 2008. 358(7):676-88.
2. Hawker K et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. Ann Neurol, 2009. 66(4):460-71.
3. Salzer J et al. Rituximab in multiple sclerosis: A retrospective observational study on safety and efficacy. Neurology, 2016. 87(20):2074-81.
4. Granqvist M et al. Comparative effectiveness of rituximab and other initial treatment choices for multiple sclerosis. JAMA Neurol, 2018. 75(3):320-27.

5. Svenningsson A et al. Safety and efficacy of rituximab versus dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis or clinically isolated syndrome in Sweden: a rater-blinded, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Neurol, 2022. 21(8):693-703.
6. Kappos L et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet, 2011. 378(9805):1779-87.
7. Hauser S L et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med, 2017. 376(3):221-34.
8. Montalban X et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. N Engl J Med, 2017. 376(3):209-20.
9. Sørensen P S et al. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study. Neurology, 2014. 82(7):573-81.
10. Bar-Or A et al. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the MIRROR study. Neurology, 2018. 90(20):e1805-e1814.
11. Hauser S L et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. N Engl J Med, 2020. 383(6):546-57.
12. Steinman L et al. Ublituximab versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med, 2022. 387(8):704-14.

Tabelle B9: Alemtuzumab

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppen (Zahl Behandelter)	Charakteristika Behandelter	Endpunkte	Anmerkungen
CAMMS 223 <sup>1</sup>	Phase II 36 Monate (++)	✓ Alemtuzumab: 222 ✓ IFNβ 1a s.c.: 111	RRMS, ohne Vortherapie ✓ 18-60 Jahre ✓ EDSS ≤ 3,5	<u>Jährliche Schubrate:</u> ✓ Alemtuzumab: 0,10 ✓ IFNβ: 0,36 *** AR 0,26, RR 72%;*** <u>Progression:</u> (bestätigt nach 6 Monaten) ✓ Alemtuzumab: 9,0% ✓ IFNβ: 26,2% AR 17%, RR 66%;***	▪ 110 Personen wurden anfangs mit einer 24-mg-Dosis behandelt und dann auf 12 mg umgestellt. ▪ Sehr hohe Abbruchrate in der Kontrollgruppe (41% vs. 17%)
Care-MS I <sup>2</sup>	Phase III 24 Monate (++)	✓ Alemtuzumab: 376 ✓ IFNβ 1a s.c.: 187	RRMS, ohne Vortherapie ✓ 18-55 Jahre ✓ EDSS ≤ 4	<u>Jährliche Schubrate:</u> ✓ Alemtuzumab: 0,26 ✓ IFNβ: 0,52 AR 0,26, RR 50%;*** <u>Progression:</u> (bestätigt nach 6 Monaten) ✓ Alemtuzumab: 8,0% ✓ IFNβ: 11,1% AR 3%, RR 28%; ns	▪ Erhöhte Abbruchrate in der Kontrollgruppe (16% versus 6%)
Care-MS II <sup>3</sup>	Phase III 24 Monate (++)	✓ Alemtuzumab: 426+170 ✓ IFNβ 1a s.c.: 202	RRMS, vortherapiert ✓ 18-55 Jahre ✓ EDSS ≤ 6,5	<u>Jährliche Schubrate:</u> ✓ Alemtuzumab: 0,18 ✓ IFNβ: 0,29 AR 0,21, RR 46%;*** <u>Progression:</u> (bestätigt nach 6 Monaten) ✓ Alemtuzumab: 12,7% ✓ IFNβ: 21,1% AR 8%, RR 40%;**	▪ 170 Personen wurden mit einer 24-mg-Dosis behandelt und gingen nicht in die Analyse ein. ▪ Sehr hohe Abbruchrate in der Kontrollgruppe, verursacht durch die fehlende Verblindung der Behandelten und die Randomisierung von IFNβ-Therapieversagern in die IFNβ- Kontrollgruppe (32% vs. 9%)

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppen (Zahl Behandelter)	Charakteristika Behandelter	Endpunkte	Anmerkungen
Kalincik <sup>4</sup>	Kohorten- studie 24–60 Monate <sup>5</sup> (KH)	✓ Alemtuzumab: 189 ✓ IFNβ: 2155 ✓ Fingolimod: 823 ✓ Natalizumab: 1160	RRMS, nicht und vorbehandelte Personen ✓ < 65 Jahre ✓ EDSS 1,5-4,5	<u>Jährliche Schubrate:</u> ✓ Alemtuzumab vs. IFNβ: 0,19/0,53;*** ✓ Alemtuzumab vs. Fingolimod: 0,15/0,34;*** ✓ Alemtuzumab vs. Natalizumab: 0,2/0,19; ns <u>Progression:</u> (bestätigt nach 6 Monaten) ✓ Alemtuzumab vs. IFNβ: 7%/12%; ns ✓ Alemtuzumab vs. Fingolimod: 10%/8%; ns ✓ Alemtuzumab vs. Natalizumab: 8%/10%; ns	▪ Kohortenstudie ▪ Schubraten und Progression wurden nach 24 Monaten verglichen.

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

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

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

## Referenzen

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

## C Besondere Situationen

### C.1 MS und Schwangerschaft

#### C.1.1 MS und Schwangerschaft allgemein

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

In der Schwangerschaft nimmt bei unbehandelten Frauen die Schubrate bis zum letzten Trimenon kontinuierlich ab und steigt dann in den ersten drei Monaten nach der Entbindung wieder signifikant auf das Niveau von vor der Schwangerschaft an. Dies scheint abzuhängen von der Krankheitsaktivität und Behandlung vor und in der Schwangerschaft (Vukusic et al. 2004; Portaccio et al. 2014; Bsteh et al. 2020; Langer-Gould et al. 2020; Anderson et al. 2021; Hellwig et al. 2021b; Yeh et al. 2021). Bis zu 30 % der Frauen erleiden in den ersten drei Monaten nach der Geburt einen Schub, im weiteren Verlauf geht die Schubrate nach der Geburt auf das präpartale (unbehandelte) Niveau zurück (Confavreux et al. 1998; Hellwig et al. 2008b; Langer-Gould et al. 2020).

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

Geprüft 2023

Bezüglich spezifischer Aspekte zu Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett bei Frauen mit einer Querschnittslähmung sei auf die entsprechende Leitlinie der DMGP und DGGG verwiesen (Kurze et al. 2018).

### C.1.2 Schubtherapie in der Schwangerschaft

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

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

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

*Geprüft 2023*

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

*Geprüft 2023*

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

*Geprüft 2023*

### C.1.3 MS-Therapien und Schwangerschaft

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

In Deutschland können Medikamentenexpositionen in der Schwangerschaft über das deutsche Schwangerschaftsregister erfasst werden (Multiple Sklerose und Kinderwunsch Register (DMSKW))<sup>30</sup>.

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

*Geprüft 2023*

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

*Geprüft 2023*

Neue Daten, u.a. aus dem Innovationsfonds-Projekt „Kinderwunsch und Multiple Sklerose“ und einer weiteren Metaanalyse, bestätigen ein erhöhtes Risiko für Schubaktivität in einem Teil der Betroffenen bei Absetzen einer hochwirksamen

<sup>30</sup> <https://www.ms-und-kinderwunsch.de>

Therapie mit Natalizumab, Alemtuzumab oder Anti-CD20-Antikörpern vor Eintritt der Schwangerschaft (Cipolla et al. 2022<sup>31</sup>; Schubert et al. 2023).

**Empfehlung C7 (Konsens):** Aufgrund des erhöhten Risikos für Krankheitsaktivität bei Beendigung von Natalizumab und S1P-Modulatoren<sup>32</sup> in Vorbereitung auf eine Schwangerschaft sollen diese Therapieszenarien detailliert mit der Betroffenen diskutiert werden.

In individueller Nutzen-Risiko-Abwägung kann aus dieser Überlegung heraus ggfs. einer anderen hochwirksamen Therapie (aus Klasse 2/3) der Vorzug gegeben werden.

*Neu 2023*

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

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

### C.1.3.1 Beta-Interferone und Glatirameroide

Beta-Interferone und Glatirameroide zeigen im Menschen weder teratogenes noch abortives Potenzial (Herbstreit et al. 2016; Sandberg-Wollheim et al. 2018; Thiel et al. 2016). Aktuelle sowie internationale Daten und Daten aus dem deutschen Schwangerschaftsregister zeigen, dass die Gabe von Beta-Interferonen ( $n > 2.000$ ) oder Glatirameroiden ( $n > 2.000$ ) in der frühen Schwangerschaft keinen negativen Einfluss auf Abortrate, Geburtsgewicht, Frühgeburt oder andere Schwangerschaftskomplikationen hat (Coyle et al. 2014; Thiel et al. 2016; Hakkarainen et al. 2020; Hellwig et al. 2020; Kaplan et al. 2022). Beta-Interferone haben dementsprechend 2019 eine Zulassungserweiterung für die Schwangerschaft erhalten. Es gibt deutlich weniger Daten zur Behandlung mit Interferonen und Glatirameroiden über das erste Trimenon hinaus bzw. während der gesamten Schwangerschaft (Hellwig & Gold 2011; Fragoso et al. 2013).

**Empfehlung C8 (starker Konsens):** Die Therapie mit Beta-Interferonen und Glatirameroiden sollte bis zur Bestätigung der Schwangerschaft beibehalten

<sup>31</sup> <https://innovationsfonds.g-ba.de/beschluesse/kums-kinderwunsch-und-multiple-sklerose-ein-balanceakt-fuer-werdende-muetter-und-ihre-kinder.125>

<sup>32</sup> siehe auch Empfehlungen C15 und C19.

werden. Beta-Interferone und Glatiramerode können nach Risiko-Nutzen-Abwägung bei Frauen mit hoher Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft fortgeführt werden.

*Geprüft 2023*

### C.1.3.2 Dimethylfumarat und Diroximelfumarat

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

**Empfehlung C9 (starker Konsens):** Eine Therapie mit DMF oder DRF kann bis zum Eintritt der Schwangerschaft erwogen werden. Die Therapie mit DMF oder DRF soll nicht in der Schwangerschaft fortgeführt werden.

*Geprüft 2023*

### C.1.3.3 Teriflunomid

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

**Empfehlung C10 (Konsens):** Frauen, die kurz- bis mittelfristig einen Kinderwunsch haben, sollten keine Therapie mit Teriflunomid beginnen.

*Geprüft 2023*

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

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

**Empfehlung C11 (starker Konsens):** Männer unter Teriflunomid sollen auf die Möglichkeit einer embryofetalen Toxizität und auf die Möglichkeit der beschleunigten Elimination hingewiesen werden.

*Geprüft 2023*

**Empfehlung C12 (starker Konsens):** Aufgrund der langen Halbwertszeit sollten Frauen unter Teriflunomid, die einen aktiven Kinderwunsch entwickeln, eine beschleunigte Elimination durchführen, bevor eine Schwangerschaft eintreten kann.

*Geprüft 2023*

**Empfehlung C13 (Konsens):** Bei versehentlicher Einnahme von Teriflunomid in der Schwangerschaft sollen eine pränataldiagnostische Beratung und Untersuchung erfolgen.

*Geprüft 2023*

### C.1.3.4 Fingolimod und andere S1P-Rezeptor-Modulatoren

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität von Fingolimod gezeigt, darunter Fehlgeburten und Organdefekte. Auch für Siponimod und Ozanimod zeigten tierexperimentelle Studien eine Reproduktionstoxizität. Bei 66 Schwangerschaft unter einer Therapie mit Fingolimod (Exposition im ersten Trimenon) wurden fünf Fälle mit Fehlbildungen berichtet (Karlsson et al. 2014). In einer weiteren multizentrischen Studie ergab sich eine Rate von 4,8 % (n = 2/42) für größere Fehlbildungen nach Exposition mit Fingolimod bis zum ersten Trimester bei 63 Frauen im Vergleich zu 2,3 % unter Interferon-Behandlung (Pauliat et al. 2021). Weitere Daten zum Ausgang von Schwangerschaften, die im Nebenwirkungsregister der Firma Novartis gesammelt wurden, ergaben zwar zunächst keine eindeutigen Hinweise auf erhöhte Raten von Fehlbildungen im Vergleich zu Daten aus der Normalbevölkerung, aber es gab mehr Fälle von kardiovaskulären Anomalien, die auch in einer epidemiologischen Untersuchung aus Deutschland berichtet wurden (Geissbühler et al. 2018; Platzbecker et al. 2022). Post-Marketing-Daten scheinen aber zu bestätigen, dass bei Anwendung von Fingolimod in der Schwangerschaft ein zweifach erhöhtes Risiko für angeborene Fehlbildungen im Vergleich zur beobachteten Rate in der Allgemeinbevölkerung (2–3 % laut EUROCAT<sup>33</sup>) besteht (Rote Hand Brief 2019).

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

**Empfehlung C14 (starker Konsens):** Bei versehentlicher Einnahme von Fingolimod oder anderen S1P-Modulatoren in der Schwangerschaft sollen eine pränataldiagnostische Beratung und Untersuchung erfolgen.

*Geprüft 2023*

Eine teils deutliche Rückkehr der Krankheitsaktivität nach Beenden von Fingolimod aufgrund der Planung einer Schwangerschaft ist in Fallserien und einer retrospektiven Kohortenstudie aus Italien (n=27 Patientinnen) berichtet worden, teilweise traten dabei in der Schwangerschaft schwere Schübe auf (Meinl et al. 2017; Alroughani et al. 2018; Sepúlveda et al. 2020; Bianco et al. 2021). Im Falle des Absetzens von Fingolimod

<sup>33</sup> <https://www.eurocat-network.eu>

wurden in einer Studie mit 213 Schwangerschaften von 201 Frauen bei über 30% der Frauen Schübe während und bei 45% im Jahr nach der Schwangerschaft dokumentiert. Bei etwa 6% war dies mit bleibender Behinderung verbunden (Hellwig et al. 2023). Hierbei handelt es sich möglicherweise um einen Klasseneffekt, der auch bei anderen S1P-Modulatoren zu bedenken ist.

**Empfehlung C15 (starker Konsens):** Auf das Risiko der Rückkehr von Krankheitsaktivität nach Beenden von Fingolimod oder anderen S1P-Modulatoren auch nach Eintritt einer Schwangerschaft soll hingewiesen werden.

*Geprüft 2023*

### C.1.3.5 Cladribin

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

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

**Empfehlung C16 (starker Konsens):** Eine Schwangerschaft 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).

*Geprüft 2023*

**Empfehlung C17 (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.

*Geprüft 2023*

**Empfehlung C18 (starker Konsens):** Bei versehentlicher Einnahme von Cladribin in der Schwangerschaft sollen eine pränataldiagnostische Beratung und Untersuchung erfolgen.

*Geprüft 2023*

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

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

#### Natalizumab

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

Passend zu den Daten, dass es nach Beenden von Natalizumab zum Wiederauftreten von Krankheitsaktivität – z. T. auch überschießend – kommen kann, sind bei Beenden

der Natalizumabtherapie zu Beginn der Schwangerschaft oder während der Schwangerschaft schwere Schübe in der Schwangerschaft bzw. postpartal beobachtet worden (Haghikia et al. 2014; Portaccio et al. 2018b; Razaz et al. 2020; Yeh et al. 2021; Hellwig et al. 2022). In mehreren Fallserien, Kohortenstudien und Schwangerschaftsregistern hatten Patientinnen, die Natalizumab in der Schwangerschaft fortgeführt haben bzw. zeitnah nach der Entbindung ihre Natalizumabtherapie wieder aufgenommen hatten, weniger Schübe in der Schwangerschaft und weniger postpartale Schübe bzw. weniger Schübe im Jahr nach Entbindung (Vukusic et al. 2015; Portacchio et al. 2018b; Demortiere et al. 2021; Yeh et al. 2021; Hellwig et al. 2022; Schubert et al. 2023).

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

**Empfehlung C19 (Konsens):** Vor Beginn einer Therapie mit Natalizumab soll eine Schwangerschaft ausgeschlossen sein. Frauen unter Natalizumabtherapie sollen bei Kinderwunsch und/oder bei Eintritt einer Schwangerschaft über das mögliche Risiko von zum Teil schweren Schüben ca. vier bis sechs Monate nach Beenden der Therapie informiert werden.

*Geprüft 2023*

**Empfehlung C20 (Konsens):** Nach strenger Risiko-Nutzen-Abwägung kann Natalizumab in Einzelfällen bei Schwangerschaftswunsch bis zum Eintreten der Schwangerschaft und auch während der Schwangerschaft fortgeführt werden.

*Geprüft 2023*

**Empfehlung C21 (Konsens):** Während der Schwangerschaft kann eine Verlängerung der Infusionsintervalle von Natalizumab auf sechs Wochen erwogen werden und die Gabe maximal bis zur 34. Schwangerschaftswoche fortgeführt werden, um die Gesamtexposition für den Fötus zu reduzieren. Bei Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Natalizumab behandelt wurden, sollte nach Entbindung eine Kontrolle des Blutbildes, insbesondere der Thrombozyten, erfolgen.

*Geprüft 2023*

**Empfehlung C22 (Konsens):** Insbesondere bei Frauen mit Schüben in der Schwangerschaft nach Beenden von Natalizumab sollte die Therapie mit Natalizumab oder einer äquivalenten Immuntherapie nach Entbindung zeitnah wieder aufgenommen werden, um das Risiko postpartaler Schübe zu reduzieren.

*Geprüft 2023*

#### Alemtuzumab

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

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

**Empfehlung C23 (Konsens):** Eine Schwangerschaft soll frühestens vier Monate nach einer Behandlung mit Alemtuzumab eintreten, idealerweise nach Beenden des gesamten Behandlungszyklus.

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

*Geprüft 2023*

**Empfehlung C24 (Konsens):** Bei Frauen, die nach Behandlung mit Alemtuzumab schwanger werden, sollen alle notwendigen Sicherheitsuntersuchungen fortgeführt werden und es soll auf sekundäre Autoimmunerkrankungen (insbesondere autoimmune Schilddrüsenerkrankungen mit Auffälligkeiten der Schilddrüsenwerte) geachtet werden.

*Geprüft 2023*

#### Ocrelizumab, Rituximab und Ofatumumab

Tierexperimentell gibt es für Ocrelizumab, Rituximab und Ofatumumab keine Hinweise auf Teratogenität oder Embryotoxizität; bei allen wurde jedoch bei Exposition in der

Schwangerschaft eine B-Zell-Depletion in utero und bei den Nachkommen festgestellt (Bellot et al. 2022). Es liegen nur wenige Daten (< 500 Fälle) zur Behandlung mit Ocrelizumab/Rituximab innerhalb von sechs Monaten vor Eintritt einer Schwangerschaft bzw. während einer Schwangerschaft vor; die meiste Erfahrung besteht mit Rituximab. Für Ofatumumab sind bisher keine Daten publiziert.

Bisherige Daten aus Schwangerschaftsregistern und Fallserien ergeben keine Hinweise auf Fehlbildungen oder erhöhte Abortraten für Ocrelizumab (Oreja-Guevara et al. 2019 Kümpfel et al. 2020; Chey & Kermode 2022; Gitman et al. 2022). Auch bei Rituximab wurden bei Gabe innerhalb von 6 Monaten vor Eintritt der Schwangerschaft oder noch im ersten Trimenon bislang keine erhöhte Rate an Fehlbildungen beobachtet. In einer Studie (n=74 Schwangerschaften) ergab sich ein gering erhöhtes Risiko für Spontanaborte (Chakravarty et al. 2011; Das et al. 2018; Kümpfel et al. 2020; Smith et al. 2020). Bei zwei Neugeborenen, deren Mütter mit anti-CD20 Antikörpern in der Schwangerschaft behandelt worden waren (1 x Orelizumab, 1 x Rituximab), wurde das Auftreten von Schlaganfällen berichtet (Rolfes et al. 2020; Smith et al. 2020), deren Ursache nicht weiter eingeordnet werden konnte. Die 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. Die Gabe von Ocrelizumab oder Rituximab in der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

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

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

Bei Exposition mit anti-CD20 gerichteten Therapien in utero kann eine Verminderung der B-Zellen beim Neugeborenen auftreten.

**Empfehlung C25 (starker Konsens):** Vor jeder Gabe von Ocrelizumab/Rituximab/Ublituximab und vor Beginn einer Therapie mit Ofatumumab soll eine Schwangerschaft ausgeschlossen sein. Nach Expertenmeinung kann eine Schwangerschaft frühestens zwei bis vier Monate nach Behandlung mit Ocrelizumab/Rituximab geplant werden.

Ofatumumab kann bei hoher Krankheitsaktivität vor Eintritt einer Schwangerschaft nach Risiko-Nutzen Abwägung bis zum Eintritt der Schwangerschaft oder auch in der Schwangerschaft fortgeführt werden.

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

*Modifiziert 2023*

### C.1.3.7 Mitoxantron

Mitoxantron soll in der Therapie der MS nicht mehr zur Anwendung kommen (s. Empfehlung A19); es ist zudem in der Schwangerschaft streng kontraindiziert.

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

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

**Empfehlung C26 (Konsens):** Bei Therapie mit Mitoxantron sollen Männer bis sechs Monate nach der letzten Behandlung keine Kinder zeugen und Frauen frühestens vier Monate nach der letzten Gabe schwanger werden. Bei akzidenteller Anwendung in der Schwangerschaft sollen eine pränataldiagnostische Beratung und Untersuchung erfolgen.

*Geprüft 2023*

### C.1.4 Besonderheiten *post partum* und Stillen

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

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

Außer den Beta-Interferonen und Glatirameracetat (Copaxone®) ist keine der spezifischen MS-Therapien für stillende Mütter zugelassen, und die meisten Medikamente lassen sich in der Muttermilch nachweisen. Der Übergang von Interferonen in die Muttermilch ist sehr gering; bei Glatirameroiden ist dies nicht untersucht. Die im Kind wirksam werdende pharmakologische Dosis von Beta-Interferonen und Glatirameroiden ist als sehr gering einzuschätzen. Erfahrungen mit dem Einsatz von Beta-Interferonen und Glatirameroiden während der Stillperiode ergaben bislang keine Hinweise auf negative Effekte auf das Kind, und es gab nach einer Studie mit 60 Frauen, die unter Glatirameracetat gestillt hatten, ohne das negative Effekte auf das Neugeborenen beobachtet werden konnten, eine Zulassungserweiterung für Glatirameracetat während der Stillperiode (Ciplea et al. 2020b; Ciplea et al. 2022).

Fingolimod war in tierexperimentellen Studien in der Muttermilch nachweisbar. Auch monoklonale Antikörper können in niedriger Dosis in die Muttermilch übergehen. Die orale Bioverfügbarkeit beim Säugling ist allerdings gering, und in Einzelfällen und Fallserien konnten bislang keine negativen Effekte auf die Gesundheit und Entwicklung des Kindes bei stillenden Müttern unter Behandlung mit Natalizumab oder Rituximab oder Ocrelizumab festgestellt werden (Krysko et al. 2019; Ciplea et al. 2020a; LaHue et al. 2020; Proschmann et al. 2021). Daten zu Ofatumumab liegen bisher nicht vor. In einer Studie bei Patientinnen mit M. Crohn zeigte die Behandlung mit monoklonalen Antikörpern keinen Einfluss auf die Infektionsrate und die frühkindliche Entwicklung bei den Kleinkindern. In einer aktuellen britischen Übersichtsarbeit mit praktischen Empfehlungen zum Stillen wurde auf dem Boden der bisherigen Erkenntnisse empfohlen, das Stillen auch unter einer anti-CD20 Therapie zu unterstützen (Dobson et al. 2023).

Die Datenlage zur Wirksamkeit von intravenösen Immunglobulinen (IvIg) in der Schwangerschaft und postpartal ist unverändert unklar. In einigen nicht kontrollierten, meist retrospektiven Studien zur Behandlung mit IvIg während einer Schwangerschaft

und postpartal konnte ein positiver Effekt auf die postpartale Schubrate gezeigt werden, in anderen nicht (Brandt-Wouters et al. 2016; Horvat Ledinek et al. 2019; Winkelmann et al. 2019). Stillen ist unter IvIg-Therapie möglich (Haas & Hommes 2007; Hellwig et al. 2009a). Damit kann hinsichtlich der Wirksamkeit keine Empfehlung für oder gegen eine Off-label-Therapie mit IvIg in der Schwangerschaft gegeben werden (Expertengruppe Off-Label Neurologie/Psychiatrie 2018).

Für eine kurz dauernde Hochdosisbehandlung mit Prednisolon/Methylprednisolon ergeben sich keine wesentlichen Risiken für den gestillten Säugling, da er über die Muttermilch nur einen Bruchteil der Dosis erhält, die weniger als 10 % der körpereigenen Kortisolproduktion entspricht.<sup>34</sup>

**Empfehlung C27 (starker Konsens):** Die Indikation zur Wiederaufnahme einer Immuntherapie nach Entbindung sollte in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität vor und während der Schwangerschaft gestellt werden. Ausschließliches Stillen sollte bei Frauen, die postpartal nicht mit einer Immuntherapie behandelt werden, unterstützt werden.

Geprüft 2023

**Empfehlung C28 (Konsens):**

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

Bei aktiver MS im Jahr vor Eintritt der Schwangerschaft oder während der Schwangerschaft kann die Gabe von monoklonalen Antikörpern (Natalizumab, Ocrelizumab, Rituximab, Ofatumumab) während der Stillperiode erfolgen<sup>35</sup>; die Therapie sollte dann idealerweise nicht vor 1-2 Wochen postpartal begonnen werden (nach Milcheinschuss/Kolostrum).

Geprüft 2023

**Empfehlung C29 (Konsens):** Schübe können mit hochdosierten Steroiden in der Stillzeit behandelt werden, nach GKS kann eine Stillpause von einigen Stunden (1–4 h) erfolgen, um die Konzentration in der Milch zu reduzieren. Das Stillen sollte deshalb nicht beendet werden.

Geprüft 2023

<sup>34</sup> <https://www.embryotox.de>

<sup>35</sup> Ggf. Off-label Use

### C.1.5 Reproduktionsmedizin und Multiple Sklerose

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

Eine neuere Untersuchung aus Frankreich (n= 225 Frauen) konnte dies allerdings nicht bestätigen und fand kein erhöhtes Risiko für Schübe nach in vitro Fertilisation (IVF). Frauen, die bis zur IVF mit einem Immuntherapeutikum behandelt wurden, wiesen dabei eine niedrigere Schubrate (vor und nach IVF) auf (Mainguy et al. 2022). Die Wahrscheinlichkeit für die Geburt eines Kindes nach reproduktionsmedizinischen Maßnahmen (Embryotransfer) war in einer dänischen Kohortenstudie bei Patientinnen mit MS nicht vermindert (Jølving et al. 2020).

**Empfehlung C30 (Konsens):** Frauen mit MS sollten Ihre Immuntherapie unter Berücksichtigung von Krankheitsaktivität, substanzspezifischen Kontraindikationen und Halbwertszeiten (siehe Medikamente oben) bis zur Durchführung reproduktionsmedizinischer Behandlungen fortführen.

*Geprüft 2023*

## C.2 MS bei Älteren, Kindern und Jugendlichen

### C.2.1 Multiple Sklerose im hohen Erwachsenenalter

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

**Empfehlung C31 (starker Konsens):** Bei Diagnose einer MS im höheren Erwachsenenalter soll insbesondere bei Betroffenen mit vaskulären Risikofaktoren oder ungewöhnlicher Präsentation an Differenzialdiagnosen gedacht und bei der Beurteilung von Läsionen im MRT sollen mögliche vaskuläre Veränderungen berücksichtigt werden.

*Geprüft 2023*

MS-Betroffene mit spätem Beginn einer MS sind häufiger als sonst männlich (Verhältnis Frauen : Männer bei LOMS 2 : 1 statt 3 : 1 in der Gesamtpopulation MS), haben öfter eine primär progrediente MS, zeigen häufiger motorische Symptome und erreichen schneller einen EDSS von 6,0 Punkten (Tremlett & Devonshire 2006; Kis et al. 2008; Shirani et al. 2015; Alroughani et al. 2016; Guillemin et al. 2017; Mirmosayyeb et al. 2020; Andersen et al. 2021). Patientinnen und Patienten mit LOMS zeigen eine stärker ausgeprägte Hirnatrophie und Beeinträchtigung kognitiver Funktionen (Jakimovski et al. 2020; Butler Pagnotti et al. 2021). Hinsichtlich des „Alterns“ fand sich in einer Studie bei Frauen mit MS eine raschere Abnahme (15-30 Jahre) der physischen Leistungsfähigkeit im Vergleich zu Personen ohne MS, dies war bei Frauen mit progredienter MS ausgeprägter als bei schubförmiger MS (Cortese et al. 2022).

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

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

**Empfehlung C32 (Konsens):** Allein der Umstand eines höheren Alters bei Erstmanifestation (> 55 Jahre) soll nicht dazu führen, dass bei einer aktiven MS keine Immuntherapie eingeleitet wird.

*Geprüft 2023*

Außerdem können bei Patientinnen und Patienten mit LOMS auch eher Komorbiditäten (Hypertonie/kardiale Erkrankungen, Übergewicht, Depressionen, Osteoporose,

Fettstoffwechselstörung, Diabetes, Infektanfälligkeit) bestehen, die mit einem schlechteren Verlauf assoziiert sein können (Kappus et al. 2016; Weinstock-Guttman et al. 2019; Hua et al. 2020).

**Empfehlung C33 (starker Konsens):** Auf zusätzliche kardiovaskuläre Risikofaktoren, die ggf. behandelt werden müssen, sollte bei LOMS-Betroffenen besonders geachtet werden.

*Geprüft 2023*

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

**Empfehlung C34 (starker Konsens):** Bei Beginn einer Immuntherapie im höheren Erwachsenenalter (> 55 Jahre) soll aufgrund der Veränderungen im Immunsystem sowie einer veränderten Pharmakokinetik und -dynamik von Medikamenten besonders auf Unverträglichkeiten, Risiken und Nebenwirkungen geachtet werden und eine engmaschigere Überwachung erfolgen.

*Geprüft 2023*

## C.2.2 Multiple Sklerose im Kindes-/Jugendalter

Die Diagnostik und Therapie der MS im Kindes-/Jugendalter folgt den Grundsätzen und Empfehlungen der Leitlinienempfehlungen im Erwachsenenalter. Bezüglich spezifischer Details sei auf die S1-Leitlinie „Pädiatrische Multiple Sklerose“ verwiesen<sup>36</sup>.

<sup>36</sup> <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/022-014>

## C.3 Besonderheiten bei der Therapieumstellung

### C.3.1 Allgemeines zur Therapieumstellung

Zur Frage der Sicherheit der Umstellung von Immuntherapien gibt es keine kontrollierten Studien, sodass sich die u. g. Empfehlungen auf den bekannten Wirkmechanismus bzw. immunologische Effekte, die Pharmakokinetik, bekannte Risiken und Nebenwirkungen aus Studien bzw. Kasuistiken stützen müssen. Empfehlungen zu Wartezeiten vor dem Wechsel auf eine andere Immuntherapie sind der jeweils gültigen Ausgabe des Qualitätshandbuchs des KKNMS (<https://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de>) zu entnehmen.

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

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

Die Medikamentenumstellung ist jeweils eine individuelle Entscheidung, bei der Verträglichkeit, Nebenwirkungen, Krankheitsaktivität sowie Therapierisiken, auch im Hinblick auf Vortherapien bzw. Komorbiditäten, berücksichtigt werden müssen. Neben der Präferenz der Patientin/des Patienten müssen hierbei folgende wirkstoffbezogenen Faktoren berücksichtigt werden: Wirkmechanismus, Halbwertszeit, Dauer und Ausmaß der immunologischen Effekte, die einen Einfluss auf den zu erwartenden Zeitpunkt der Wiederkehr der Krankheitsaktivität – ggf. auch im Sinne eines *rebounds* (siehe Kapitel A) – haben, sowie Nebenwirkungen bzw. Risiken.

**Empfehlung C35 (starker Konsens):** Bei Therapieumstellungen sollen die Verträglichkeit, Nebenwirkungen, Adhärenz, Präferenz der/des Behandelten, Krankheitsaktivität sowie Therapierisiken, auch im Hinblick auf Vortherapien bzw. Komorbiditäten, der sequenziellen Immuntherapie gegenüber dem Krankheitsrisiko abgewogen werden.

*Geprüft 2023*

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

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

Auf Mitoxantron sollen aufgrund der schlechten Studienlage und seiner Toxizität MS-Betroffene nicht mehr neu eingestellt bzw. umgestellt werden (s. Kap. A.3 und Empfehlung A19), weswegen hier nicht mehr ausführlich darauf eingegangen wird. Da eine Kardiotoxizität sowie hämatologisch-onkologische Erkrankungen (v. a. AML) auch Jahre nach Therapieende auftreten können, sollen kardiologische Kontrollen inkl. Echokardiographie und Kontrollen des Differenzialblutbilds jährlich über fünf Jahre nach Therapieende hinweg erfolgen (s. Empfehlung B8).

**Empfehlung C36 (Konsens):** Nebenwirkungen, die zur Therapieumstellung führen, sollten in der Regel abgeklärt sein, bevor eine Folgetherapie eingeleitet wird. Dies betrifft auch Laborveränderungen. Je nach Krankheitsaktivität soll jedoch individuell entschieden werden, ob man ein komplettes Abklingen der Nebenwirkungen vor Beginn der Folgetherapie abwarten kann. Diese Entscheidung soll auch den Wirkmechanismus sowie das Nebenwirkungspotenzial der Folgesubstanz berücksichtigen. In diesen Fällen soll eine individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung zusammen mit dem Behandelten erfolgen, in der mögliche additive Therapierisiken ausführlich besprochen werden.

*Geprüft 2023*

**Empfehlung C37 (Konsens):** Bei Umstellungen soll die Möglichkeit additiver therapeutischer Risiken durch sequenzielle Immuntherapien berücksichtigt werden und in jede Therapieentscheidung einfließen.

*Geprüft 2023*

### C.3.2 Einzelsubstanzen

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

**Empfehlung C38 (Konsens):** Vor Umstellung von Beta-Interferonen sowie Glatirameroiden auf andere Immuntherapien sollten eventuelle Nebenwirkungen bzw. pathologische Laborparameter (z. B. Lymphopenie) abgeklärt werden.

*Geprüft 2023*

**Empfehlung C39 (Konsens):** Bei Umstellung von Dimethylfumarat bzw. Diroximelfumarat auf andere Immuntherapien sollte eine Lymphopenie abgeklärt werden.

*Geprüft 2023*

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

**Empfehlung C40 (starker Konsens):** Bei der Umstellung von Teriflunomid auf andere Immuntherapien mit Ausnahme von Beta-Interferonen und Glatirameroiden sollte eine forcierte Elimination mit Colestyramin oder Aktivkohle erfolgen.

*Geprüft 2023*

**Empfehlung C41 (Konsens):** Bei Umstellung von Cladribin auf andere Immuntherapien soll eine langanhaltende Lymphopenie berücksichtigt werden. Vor Umstellung sollte es zu einer Normalisierung des Differenzialblutbilds gekommen sein. Die Bestimmung der Lymphozytensubpopulationen (CD4+-T-Zellen, CD8+-T-Zellen und CD19/CD20+-B-Zellen) kann zur Beurteilung der Immunkompetenz erwogen werden.

*Geprüft 2023*

**Empfehlung C42 (Konsens):** Bei Umstellung von S1P-Rezeptormodulatoren auf andere Immuntherapien sollte eine Lymphopenie, ggf. auch Leukopenie, abgeklärt werden.

*Geprüft 2023*

Als Sicherheitsabstand, der sich nach der Eliminationshalbwertszeit der einzelnen Substanzen (bzw. ihrer bioaktiven Metaboliten) richtet, wird für Fingolimod und Ozanimod mind. vier Wochen nach Absetzen empfohlen, während dieser Abstand bei Ponesimod und Siponimod kürzer sein kann (ein bis zwei Wochen).

**Empfehlung C43 (Konsens):** Vor Umstellung von S1P-Rezeptormodulatoren auf andere Immuntherapien soll aufgrund des potenziellen Risikos eine PML mittels MRT ausgeschlossen werden.

*Geprüft 2023*

**Empfehlung C44 (starker Konsens):** Bei einem direkten Wechsel von Natalizumab auf hochaktive Therapien (Alemtuzumab, B-Zell-Therapie, Cladribin, S1P-Rezeptormodulatoren) sollte bei JCV-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten mit einer Therapiedauer von > 20 Monaten zusätzlich zur MRT auch eine Liquoruntersuchung (inklusive einer JCV-PCR) durchgeführt werden.

*Geprüft 2023*

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 C45 (Konsens):** Vor Umstellung von Alemtuzumab soll ein Differenzialblutbild vorliegen, und eine Lymphopenie sollte sich zurückgebildet haben. Die Bestimmung eines zellulären Immunstatus (CD4+T-Zellen, CD8+T-Zellen und CD19/CD20+-B-Zellen) kann zur Beurteilung der Immunkompetenz erwogen werden.

*Geprüft 2023*

**Empfehlung C46 (starker Konsens):** Vor Umstellung von B-Zell-depletierenden Therapien (Ocrelizumab, Ofatumumab, Rituximab, Ublituximab) auf

Alemtuzumab, Cladribin, S1P-Rezeptormodulatoren oder Natalizumab sollen ein CD19/CD20+-B-Zell-Status, ein Differentialblutbild und Serum-Immunglobuline bestimmt werden. Das Risiko einer noch vorhandenen B-Zell-Depletion, vor allem hinsichtlich Infekten, soll gegen den Nutzen einer Folgetherapie abgewogen werden.

*Modifiziert 2023*

**Empfehlung C47 (starker Konsens):**

Bei der Umstellung von Ocrelizumab, Rituximab oder Ublituximab auf Ofatumumab sollte nach der letzten Infusion ein Abstand von mindestens sechs Monaten eingehalten werden. Eine Verkürzung des Sicherheitsabstands kann erwogen werden, wenn durch Lymphozytentypisierung zirkulierende B-Zellen nachgewiesen werden und somit eine beginnende B-Zell-Repopulation angezeigt wird. Wenn eine Therapie von Ocrelizumab, Rituximab oder Ublituximab auf Ofatumumab umgestellt wird und die B-Zellen noch (weitgehend) depletiert sind, kann Ofatumumab mit monatlichen Injektionen statt der bei Therapiebeginn gemäß Zulassung empfohlenen Initialdosen in den Wochen 0 bis 4 begonnen werden.

Bei Umstellung von Mitoxantron auf andere Immuntherapien sollen die langanhaltenden immunologischen Effekte berücksichtigt werden, vor allem bei Umstellung auf depletierende Substanzen bzw. auf solche mit einem Risiko für opportunistische Infektionen. Vor Umstellung sollte es zu einer Normalisierung des Differentialblutbilds gekommen sein; die Durchführung eines zellulären Immunstatus (CD4+T-Zellen, CD8+T-Zellen und CD19/CD20+-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.

*Modifiziert 2023*

**Empfehlung C48 (Konsens):** Vor Umstellung von Alemtuzumab, Cladribin oder B-Zell depletierenden Medikamenten *auf weitere Immunsuppressiva* sollte ein zellulärer Immunstatus (CD4+-T-Zellen, CD8+-T-Zellen und CD19/CD20+-B-Zellen) zur Beurteilung der Immunkompetenz erhoben werden.

*Geprüft 2023*

## D Symptombezogene Therapie

### D.1 Einleitung

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

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

Geprüft 2023

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

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

Geprüft 2023

**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)*.

Geprüft 2023

Aufgrund ihrer großen Bedeutung und der daher wachsenden Zahl von Studien, Reviews und Meta-Analysen nimmt die Evidenz zur Wirkung symptombezogener Therapien stetig zu. Aus methodischen Gründen ist die Qualität der verfügbaren Studien allerdings oftmals noch 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 Teilnehmenden gewährleistet. Im Gegensatz dazu sind Studien zur symptombezogenen Therapie oftmals nur von einzelnen Untersuchern initiiert, monozentrisch und mit einer vergleichsweise niedrigen Anzahl von Patientinnen und Patienten durchgeführt. Häufig umfassen sie auch nur kurze Interventionszeiträume von vier bis 16 Wochen. Aufgrund der Vielfalt der Behandlungsmöglichkeiten, der wenig standardisierten Interventionen und der heterogenen Outcome-Parameter sind die vorhandenen Studien häufig untereinander nicht vergleichbar, und die Evidenz für die Wirksamkeit von spezifischen Interventionen ist daher nur eingeschränkt beurteilbar. Hinzu kommt, dass eine Verblindung insbesondere für nicht medikamentöse Maßnahmen oftmals nur schwer möglich ist (z. B. bei der Hippotherapie). Die eingeschränkte Datenlage zu einzelnen Interventionen erlaubt somit weder eindeutige Rückschlüsse auf deren Wirksamkeit oder Unwirksamkeit noch auf die Effektstärke.

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

Selbsthilfeorganisationen, vor allem die DMSG (Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft<sup>37)</sup> bieten umfangreiche Informationen auf ihren Webseiten, aber auch in Einzelberatungen zu sozialmedizinischen und anderen Fragen zur MS. Angeleitete Erstbetroffenengruppen und Peer-Counselling werden regelmäßig angeboten.

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

Geprüft 2023

## D.2 Spastik

### Definition und funktionelle Bedeutung

Spastik ist die Folge einer Läsion deszendierender motorischer Bahnen und führt zu muskulärer Tonussteigerung, verlangsamten Bewegungsabläufen, gesteigerten Muskeleigenreflexen und pathologisch enthemmten Synergismen, häufig begleitet von Paresen. In Abhängigkeit vom Schweregrad können Schmerzen (insbesondere schmerhaft einschießende Beugespasmen), Kontrakturen, Schwierigkeiten bei der Intimpflege (Adduktorenpastik) und Blasenentleerungsstörungen auftreten (Flachenecker et al. 2014). Bis zu 80 % der MS-Betroffenen entwickeln im Verlauf der Erkrankung eine Spastik (Hugos et al. 2020). In der deutschlandweiten multizentrischen MOVE-Studie litten etwa zwei Drittel der MS-Patientinnen und 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 betroffenenorientierte Outcomes wie die NRS (eine numerische Beurteilungsskala als elfstufiges Selbstbeurteilungsinstrument) (Farar et al. 2008) und/oder die MSSS-88 (*multiple sclerosis spasticity scale*) eingesetzt. Letztere ist mittlerweile auch in einer validierten deutschen Version verfügbar (Henze et al. 2014).

<sup>37</sup> <https://www.dmsg.de>

**Empfehlung D5 (starker Konsens):** Die Spastik soll bei der neurologischen Untersuchung erfasst werden. Eine Quantifizierung des Symptoms sollte regelmäßig mithilfe einer numerischen Beurteilungsskala (NRS) durch die Patientin bzw. den Patienten erfolgen.

*Geprüft 2023*

### Therapieziele

Die Ziele der Spastiktherapie 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 das zentrale Element der nicht medikamentösen Therapie. Eine systematische Übersichtsarbeit mit neun Arbeiten und 341 Behandelten zu verschiedenen Interventionen (Physiotherapie, strukturierte Übungsprogramme, Klettersport, transkraniale Magnetstimulation (TMS), elektromagnetische Therapie, transkutane elektrische Stimulation (TENS) und Ganzkörpervibration (WBV)) konnte eine niedrige Evidenz für Programme mit physikalischer Aktivität und TMS, nicht aber für TENS, WBV und Klettersport finden (Amatya et al. 2013). Darüber hinaus existieren keine qualitativ ausreichenden Studien zur nicht medikamentösen Therapie der MS-bedingten Spastik. Untersuchungen an Patienten und Patientinnen mit Schlaganfall deuten darauf hin, dass Maßnahmen zur Verbesserung der aktiven motorischen Funktionen (Kraft-/Ausdauertraining) die spastische Tonuserhöhung nicht verstärken (Fleuren et al. 2010).

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

*Geprüft 2023*

Zur medikamentösen Therapie werden häufig orale Antispastika (Baclofen, Tizanidin) eingesetzt, auch wenn die Datenlage hierzu schlecht ist (Otero-Romero et al. 2016). Beide Präparate lockern den spastischen Muskeltonus in vergleichbarem Ausmaß, ohne jedoch zu einem funktionellen Zugewinn zu führen (Paisley et al. 2002). Benzodiazepine, Dantrolen und Memantin haben allenfalls historische Bedeutung und werden nur noch in Einzelfällen eingesetzt, vor allem aufgrund des Nebenwirkungsprofils bzw. der ruhenden Zulassung bei MS (Henze et al. 2017).

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

Zwei kontrollierte Studien belegen, dass Gabapentin in Dosierungen von 1.200 bzw. 2.700 mg/d die (paroxysmale) Spastik und spastikbedingte Schmerzen reduziert (Cutter et al. 2000; Mills et al. 2016). Bei fokaler Spastik (z. B. ausgeprägter Adduktorenpastik) ist Botulinumtoxin A in Kombination mit Physiotherapie wirksam (Giovannelli et al. 2007; Moccia et al. 2020). Bei schwerer Spastik kann Baclofen intrathekal mithilfe einer implantierbaren Pumpe appliziert werden (Erwin et al. 2011; Skoog & Hedman 2021); die intrathekale Gabe von Triamcinolon kann in Einzelfällen hilfreich sein (Henze et al. 2017).

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

Geprüft 2023

**Empfehlung D8 (Konsens):** Bei paroxysmaler Spastik kann Gabapentin erwogen werden.<sup>38</sup>

*Geprüft 2023*

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

*Geprüft 2023*

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

*Geprüft 2023*

**Empfehlung D11 (Konsens):** Intrathekales Triamcinolon<sup>39</sup> kann in Einzelfällen erwogen werden.

*Geprüft 2023*

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

<sup>38</sup> zulässiger Off-label Use nach Anlage VI (Teil A) der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL)

<sup>39</sup> Off-label Use

## D.3 Gangstörung und eingeschränkte Mobilität

### Definition und funktionelle Bedeutung

Gangstörungen und Mobilitätseinschränkungen bedingen verringerte Alltagsaktivitäten, senken die berufliche Leistungsfähigkeit und werden von Betroffenen als hoch relevantes Problem der MS bezeichnet (Heesen et al. 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* (MSWS-12) 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 Leitlinie der DGNR (Deutsche Gesellschaft für Neurologische Rehabilitation) vor (Tholen et al. 2019). Darin sind 21 systematische Übersichtsarbeiten und 39 zusätzliche Einzelstudien zu unterschiedlichen Interventionen zusammengefasst.

**Empfehlung D12 (starker Konsens):** Die nicht medikamentöse Therapie soll gemäß den Empfehlungen der DGNR-Leitlinie<sup>40</sup> erfolgen.

Geprüft 2023

Zur medikamentösen Therapie der Gangstörung ist seit Juli 2011 Fampridin (retardiertes 4-Aminopyridin) zugelassen (Henze et al. 2017). In den zulassungsrelevanten plazebokontrollierten Studien waren nach 14 bzw. neun Wochen mit 2 x 10 mg/d Fampridin 35 % bzw. 43 % der Behandelten Responder (Steigerung der Ganggeschwindigkeit um 25 %) (Goodman et al. 2009 und 2010). In einer nachfolgenden Dosisvergleichsstudie mit 2 x 5 mg/d versus 2 x 10 mg/d Fampridin über vier Wochen war die über alle verfügbaren Messungen gemittelte Ganggeschwindigkeit nur mit 2 x 10 mg/d Fampridin gegenüber Plazebo signifikant gesteigert (Yapundich et al. 2015). In zwei weiteren randomisierten plazebokontrollierten Studien konnten diese Ergebnisse bestätigt werden (MOBILE (Hupperts et al. 2016) und ENHANCE (Hobart et al. 2019), gepoolte Analyse: Hupperts et al. 2022). In diesen beiden Studien wurden nach einer 24-

<sup>40</sup> Tholen et al. 2019

wöchigen Therapiedauer jeweils auch positive Effekte auf Mobilität und Balance festgestellt.

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

**Empfehlung D13 (Konsens):**

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

Auch zur Verbesserung von Standsicherheit oder Handfunktion kann ein Behandlungsversuch mit Fampridin erwogen werden.<sup>41</sup>

*Geprüft 2023*

Häufige Ursache einer Gangstörung ist die Fußheberschwäche mit Auswirkungen auf Gangsicherheit und -geschwindigkeit. Zur funktionellen Kompensation stehen starre oder dynamische Fußheberorthesen oder aber Stimulationssysteme mit funktioneller Elektrostimulation (FES) zur Verfügung (externe Stimulation der peronealen Muskulatur bei Fersenkontakt die Dorsalextensoren).

Seit 2014 finden sich 13 klinische Studien (n = 20 - 39) mit Verbesserungen in MSWS-12 und Timed 25-Foot Walk. In einer Fallserie mit 187 MS-Patientinnen und –Patienten mit Fußheberschwäche stabilisierten oder verbesserten 95% nach 20 Wochen ihre Gangsicherheit, 25% verbesserten ihre Gehgeschwindigkeit (Street et al. 2015).

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

<sup>41</sup> Off-label Use

Aufgrund häufiger begleitender proximaler Beinparesen sollte allerdings vor Verordnung das geplante Hilfsmittel von den Betroffenen ausprobiert werden.

**Empfehlung D14 (Konsens):** Bei im Vordergrund stehender Fußheberschwäche sollte angesichts häufig begleitender proximaler Paresen der funktionelle Nutzen einer *funktionellen Elektrostimulation* (FES) vor der Versorgung mit klassischer Orthese erprobt werden.

Geprüft 2023

## D.4 Ataxie und Tremor

### Definition und funktionelle Bedeutung

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

### Notwendige Diagnostik

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

### Therapieziele

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

### Therapie

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

### 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-Patientinnen und Patienten konnten in 16 Physiotherapiesitzungen stationär (Gruppe 1) oder zu Hause (Gruppe 2) gegenüber keiner Therapie (Gruppe 3) die Balancezeit und der *Rivermead-Mobility-Index* jeweils signifikant sowie der 9-HPT geringgradig verbessert werden ( $p < 0,0001$ ) (Wiles et al. 2001).

In einer kontrollierten Studie mit 42 MS-Patientinnen und Patienten (Gruppe 1: nur *Balance Training* (BT); Gruppe 2: BT + Physiotherapie zur Stabilisierung der Wirbelsäule; Gruppe 3: BT + Aufgaben-orientiertes Training) konnte gezeigt werden, dass die positive Wirkung von BT durch Stabilisierung der Wirbelsäule sowie Aufgaben-spezifisches Training gegenüber alleinigem BT zu einer signifikanten Besserung ( $p < 0,005$ ) mehrerer Ataxie-Tests führt (Salci et al. 2017).

Mittels zuhause durchgeführten Balancetrainings mit einem Nintendo Wii Balance Board System (WBBS) über 24 Wochen konnte in einer prospektiven Crossover-Studie bei 36 MS-Betroffenen mit einer Gangataxie oder pathologischem Romberg-Test eine Verbesserung insbesondere beim T25FW und der MS-Impact Scale-29 (MSIS-29) erzielt werden (Prosperini et al. 2013). Die Effekte eines solchen Aufgaben-spezifischen Trainings sind aber nur passager; das Training sollte dauerhaft erfolgen (Edwards et al. 2022).

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 Behandelten zu einer 30–60 min. anhaltenden Verringerung des Intentionstremors, sodass Betroffene 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. Handgelenkgewichte, schwerer Rollator, Gewichtswesten) profitiert ein Teil der Betroffenen, was in der Physio- und Ergotherapie getestet werden kann (Expertenmeinung).

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

**Empfehlung D15 (Konsens):** Bei beeinträchtigender Ataxie sollen regelmäßige und dauerhafte koordinationsfördernde Physio- und Ergotherapie erfolgen.  
Eisanwendungen vor manuellen Tätigkeiten sowie Handgelenks- oder andere

Gewichte sollen erst nach physio- bzw. ergotherapeutischer Erprobung eingesetzt werden.

Geprüft 2023

### Medikamentöse Behandlung

Mit einer ergänzenden medikamentösen Therapie kann in der Regel ein Tremor besser als eine Ataxie beeinflusst werden, und es stehen insbesondere bei MS-bedingtem Tremor einige Optionen zur Verfügung. Die Wirkung der meisten Substanzen (siehe unten) ist jedoch begrenzt oder geht mit zahlreichen potenziellen Nebenwirkungen einher (Henze et al. 2017; Pourmohammadi et al. 2022).

Betablocker können die Stärke des Tremors verringern, vor allem wenn dieser durch psychische Erregung verstärkt wird (Expertenmeinung). Primidon (31,5–750 mg/d) führte in einer kleinen unkontrollierten Studie mit zehn Behandelten über zwölf Wochen bei guter Verträglichkeit zu einer signifikanten Besserung des zerebellären Tremors bei den ATL und der Tremorintensität, nicht jedoch im 9-HPT (Naderi et al. 2012). Auch für Topiramat konnte in einer offenen Studie mit neun Behandelten (davon fünf Personen mit MS) eine Reduktion des zerebellären Tremors in mehreren klinischen Tests beobachtet werden. Vier Teilnehmende beendeten die Studie jedoch vorzeitig aufgrund von Nebenwirkungen (Verhaltensänderungen, kognitive Einschränkungen, körperliche Schwäche, Parästhesien) (Sechi et al. 2003). Bei einer weiteren Patientin gelang mit Topiramat (150 mg/d) eine Verbesserung sowohl des Tremors als auch der zerebellären Ataxie (Schroeder et al. 2010).

Die Autoren/Autorinnen eines jüngst erschienenen Reviews (Pourmohammadi et al. 2022) stellten fest, dass mit 5-Hydroxy-Tryptophan-3 Rezeptor Antagonisten (z. B. Ondansetron) ebenso wie mit Cannabis-basierten Substanzen keine durchgehenden Verbesserungen erzielt werden können. Für Levetiracetam liegen ebenfalls inkonsistente Ergebnisse vor. Allerdings kamen Solaro et al. in einer randomisierten, plazebokontrollierten Crossover Studie mit 42 Behandelten zu der Einschätzung, dass Levetiracetam bei MS-Patientinnen und Patienten mit zerebellären Symptomen deren Geschicklichkeit bzw. Fingerfertigkeit verbessern kann (Solaro et al. 2020).

Botulinumtoxin A zeigt dagegen signifikant positive Wirkungen auf einen MS-bedingten Tremor. So wurde in einer randomisierten Cross-over-Studie mit 23 Patientinnen und Patienten (33 behandelte Arme) nach zwölf Wochen eine signifikante Verbesserung eines Tremor-Scores (*Bain Score for Tremor Severity*,  $p = 0,0005$ ) sowie der Fähigkeit, zu schreiben ( $p = 0,0003$ ) und zu zeichnen ( $p = 0,0002$ ), gegenüber Plazebo gezeigt (van der Walt et al. 2012).

**Empfehlung D16 (starker Konsens):** Bei beeinträchtigendem Tremor kann ein Therapieversuch mit Propanolol, Primidon, Topiramat oder Levetiracetam unter Beachtung der Nebenwirkungen erwogen werden, auch in Kombination. Bei fortbestehender Therapieresistenz des Tremors kann ein Versuch mit Botulinumtoxin erwogen werden.<sup>42</sup>

*Geprüft 2023*

### Invasive/operative Therapie

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

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

**Empfehlung D17 (Konsens):** Bei funktionell stark beeinträchtigendem Tremor und Wirkungslosigkeit bzw. intolerablen Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie kann die Vorstellung in einem Zentrum zur Tiefen Hirnstimulation erwogen werden.

*Geprüft 2023*

<sup>42</sup> Sämtliche Optionen sind ein Off-label Use.

## D.5 Fatigue

### Definition und funktionelle Bedeutung

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

Typischerweise wird die Fatigue bei Wärmeeinwirkung verstärkt („Uhthoff-Phänomen“). Die Fatigue kann bereits als Prodromalsyndrom einer MS (Yusuf et al. 2021), frühzeitig im Krankheitsverlauf oder als isoliertes Schubsymptom auftreten (Flachenecker et al. 2008) und ist unabhängig von der körperlichen Behinderung (Flachenecker et al. 2002). Die Prävalenz wird (abhängig von der Studienpopulation und dem verwendeten Instrument) mit bis zu 90 % angegeben (Flachenecker et al. 2015); im deutschen MS-Register war die Fatigue mit 58 % das häufigste Symptom und sogar bei 31 % der Patientinnen und Patienten innerhalb der ersten zwei Jahre vorhanden (Rommer et al. 2018).

### Notwendige Diagnostik

Die exakte Beschwerdeschilderung dient dem Ausschluss anderer Ursachen („sekundäre Fatigue“) wie Schlafstörungen (z. B. durch Depression, Blasenstörungen, periodische Beinbewegungen bzw. Restless-Legs-Syndrom), Nebenwirkungen einer medikamentösen Therapie (Antispastika, Antidepressiva, Nebenwirkungen der Immuntherapie, z. B. bei Interferonen) und Begleiterkrankungen (Hypothyreose, Anämie, Vitamin-B-12-Mangel) und der Abgrenzung zu depressiven und/oder kognitiven Störungen (Flachenecker et al. 2017a). Ggf. ist eine Untersuchung im Schlaflabor zum Ausschluss einer Schlafapnoe als Ursache der Tagesmüdigkeit erforderlich.

Standardisierte Fragebögen wie die *Fatigue Skala für Motorik und Kognition* (FSMC) (Penner et al. 2009) oder das *Würzburger Erschöpfungsinventar bei MS* (WEIMuS) (Flachenecker et al. 2006) erlauben eine Quantifizierung der subjektiven Selbsteinschätzung. Eine Objektivierung der mentalen Fatigue ist mithilfe einer neuropsychologischen Untersuchung mit Messung der Aufmerksamkeitsintensität (Subtest *Alertness* der *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung* (TAP)) möglich (Flachenecker et al. 2008; Weinges-Evers et al. 2010; Claros-Salinas et al. 2013). Die körperliche Fatigue kann mithilfe einer standardisierten Laufbandbelastung erfasst werden (Sehle et al. 2014). Eine derartige Objektivierung ist insbesondere bei der Beurteilung der beruflichen Leistungsfähigkeit hilfreich.

**Empfehlung D18:** 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**).

*Geprüft 2023*

### Therapieziele

Verringerung der Fatigue, Verbesserung des Umgangs damit, Linderung des Leidensdrucks, Bewältigung von Alltagsanforderungen sowie möglichst langfristiger Erhalt der vollständigen oder ggf. auch nur teilweisen beruflichen Leistungsfähigkeit.

### Therapie

Neben der Erfassung und ggf. spezifischen Behandlung sekundärer Ursachen (siehe oben) stehen nicht medikamentöse Maßnahmen im Vordergrund. In mehreren kontrollierten Studien und Metaanalysen wurden positive Effekte für psychoedukative Verfahren wie Vermittlung von Energiemanagement-Strategien, kognitiver Verhaltenstherapie und Achtsamkeitstraining beschrieben (Veauthier et al. 2016; Askari et al. 2021). Für das Selbstmanagement kann eine digitale Gesundheitsanwendung (DiGA: elevida<sup>CM</sup>) verordnet werden (Pöttgen et al. 2018). Die Senkung der Körpertemperatur durch Kühlelemente, kalte Bäder oder Klimatisierung führt zu einer vorübergehenden Verbesserung der Fatigue und kann einfach und selbstständig durchgeführt werden (Henze et al. 2018). Körperliches Training, insbesondere mit aeroben Ausdauersportarten, aber auch Balancetraining und kombinierte Übungsprogramme sind systematischen Reviews zufolge ebenfalls nicht schädlich, sondern wirksam (Khan et al. 2017; Henze et al. 2018; Harrison et al. 2021; Torres-Costoso et al. 2021). Eine plazebokontrollierte doppelblinde Studie mit 30 Patientinnen und Patienten deutet darauf hin, dass ein neuropsychologisch geleitetes Training der Aufmerksamkeitsintensität sowohl diese als auch die subjektiv erlebte Fatigue verbessern kann (Flachenecker et al. 2017c). In einer kleinen Studie zur Wirksamkeit der *transkraniellen Gleichstromstimulation* (tDCS) zeigte sich bei anodischer exzitatorischer Stimulation eine kurzfristige Besserung der Fatigue für 1 -4 Wochen, insbesondere in frühen Krankheitsstadien und bei geringer körperlicher Behinderung. Allerdings sind weitere Studien notwendig, um geeignete Stimulationsprotokolle zu entwickeln und deren Wirksamkeit zu bestätigen (Kan et al. 2022). In Bezug auf diätetische Empfehlungen ist die Studienlage uneinheitlich und ohne klare Evidenz (Pommerich et al. 2018, Marx et al. 2020).

**Empfehlung D19 (starker Konsens):** Zur Behandlung beeinträchtigender Fatigue sollen nicht medikamentöse Maßnahmen wie Energiemanagement-Programme, kognitive Verhaltenstherapie, Achtsamkeitstraining und ggf. ein Aufmerksamkeitstraining angeboten werden. Betroffene sollen zu den positiven Effekten von körperlichem Training (Ausbautraining in Kombination mit Krafttraining) und kühlenden Maßnahmen beraten werden.

Geprüft 2023

Für die Wirksamkeit medikamentöser Therapien gibt es keine hinreichende Evidenz: Eine systematische Übersicht von fünf Studien mit 272 Personen zu Amantadin ergab inkonsistente Effekte (Pucci et al. 2007), und eine aktuelle plazebokontrollierte doppelblinde randomisierte Studie war negativ (Nourbakhsh et al. 2021). Modafinil war zwar in unkontrollierten Studien wirksam; dies konnte jedoch in kontrollierten Studien nicht reproduziert werden, nicht zuletzt aufgrund des ausgeprägten Plazeboeffektes (Brown et al. 2010; Möller et al. 2011). Auch Methylphenidat ist nicht wirksam (Nourbakhsh et al. 2021). Weniger gut untersucht sind Pemolin, L-Carnitin, 4-Aminopyridin und Aspirin, auch hier ist kein positiver Effekt belegt (Yang et al. 2017). Alfacalcidol (ein Vitamin-D-Analogon) führte in einer plazebokontrollierten doppelblind Studie mit 158 Patientinnen und Patienten zu einer größeren Reduktion der Fatigue als Plazebo (Achiron et al. 2015). Eine rezente Studie mit 32 MS-Betroffenen zeigte eine persistierende Verbesserung von Aufmerksamkeitsparametern und subjektiv erlebter Fatigue unter Fampiridin (Broicher et al. 2018). Für beide Substanzen fehlen allerdings noch Bestätigungsstudien. Antidepressiva (v. a. SSRI) sind bei (gleichzeitig oder alleinig) vorhandener depressiver Verstimmung gegen diese wirksam (Veauthier et al. 2016), unserer Erfahrung nach aber ohne Effekt auf die Fatigue.

Insgesamt ist kein Medikament für die Behandlung der MS-bedingten Fatigue zugelassen. Gemäß einem Beschluss des G-BA vom 19.05.2011 ist Amantadin auch nicht erstattungsfähig.

Inwieweit eine *Immuntherapie* positive Effekte auf die Fatigue hat, ist entweder nicht untersucht, nur in offenen Beobachtungsstudien gesehen worden (Glatirameracetat, Fingolimod und Natalizumab) oder von zweifelhafter klinischer Relevanz (Teriflunomid) (Voelter et al. 2016).

**Empfehlung D20 (Konsens):** In Einzelfällen können Therapieversuche mit Amantadin<sup>43</sup> (100–200 mg/d, cave: Unruhe, Schlafstörungen, Ödeme, Harnretention bei Prostatahypertrophie oder Augendruckerhöhung) oder

<sup>43</sup> nicht zulasten der GKV verordnungsfähig nach Anlage VI (Teil B) der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL)

Modafinil<sup>44</sup> (50–200 mg/d, cave: Kopfschmerzen, Schwindel, Nervosität, Herzrasen, Leberwerterhöhungen) erwogen werden.

Geprüft 2023

**Empfehlung D21 (Konsens):** Antidepressiva (v. a. SSRI) können bei (gleichzeitig oder alleinig) vorhandener depressiver Verstimmung eingesetzt werden, nicht aber bei alleiniger Fatigue.

Geprüft 2023

## D.6 Kognitive Einschränkungen

### Definition und funktionelle Bedeutung

Kognitive Einschränkungen bei der MS treten bei bis zu 2/3 der Betroffenen auf und beinhalten vor allem Störungen der Aufmerksamkeit, des Gedächtnisses, der Konzentrationsfähigkeit, der Exekutivfunktionen und der visuokonstruktiven Fähigkeiten (Amato et al. 2006; DeLuca 2020), weniger einen generellen intellektuellen Abbau.

Kognitive Einschränkungen können bereits zu Krankheitsbeginn sowie bei einem Teil der Patientinnen und Patienten mit KIS nachgewiesen werden (Johnen et al. 2019).

Kognitive Einschränkungen treten auch bei körperlich weniger schwer betroffenen Patientinnen und Patienten auf, nehmen über 10 bis 20 Jahre zu (Kalb et al. 2018), führen zu Schwierigkeiten bei der Alltagsbewältigung und sind bei etwa 50 % der Betroffenen für deren vorzeitiges Ausscheiden aus dem Erwerbsleben verantwortlich (Sterz et al. 2016; Flachenecker et al. 2017).

### Notwendige Diagnostik

Hier ist eine spezifische Anamnese, insbesondere bezüglich Schwierigkeiten in Alltag, Ausbildung und Beruf vorzunehmen, wobei auf eine Abgrenzung gegenüber Fatigue und Depression (siehe entsprechende Kapitel dieser Leitlinie) zu achten ist. Basale und validierte Screening-Verfahren sind der *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) und das *Brief International Cognitive Assessment for MS* (BICAMS) (Goverover et al. 2016), während der *Paced Auditory Serial Addition Test* (PASAT) als isolierter Test nicht mehr empfohlen wird (Kalb et al. 2018). Bei pathologischen Befunden erfolgt eine ausführliche neuropsychologische Testung, möglichst unter Zuhilfenahme von PC-gestützten Verfahren (Kalb et al. 2018), da nur so die kognitiven Defizite genau erfasst werden

<sup>44</sup> Off-label Use

können und eine möglichst zielgerichtete Therapie eingeleitet werden kann.

**Empfehlung D22 (starker Konsens):** MS-Patientinnen und Patienten sollen gezielt nach kognitiven Einschränkungen befragt werden. Zur Objektivierung der kognitiven Einschränkungen sollte ein standardisierter Screening-Test (z. B. der SDMT) eingesetzt werden. Bei pathologischen Befunden sollte eine ausführliche neuropsychologische Testung angeboten werden.

*Geprüft 2023*

### Therapieziele

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

### Therapie

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

**Medikamentöse Therapien** (z. B. Acetylcholinesterase-Hemmstoffe, Memantin, Modafinil, Amantadin, Gingko biloba) sind nach aktueller Studienlage nicht wirksam (Roy et al. 2016; Cotter et al. 2018). Die Effekte von Fampridin auf die Kognition sind nicht eindeutig (Valet et al. 2019; Zhang et al. 2021). Einer neueren Meta-Analyse zufolge haben verlaufsmodifizierende Therapien wie z. B. Interferon-beta, Glatiramerazetat oder Natalizumab geringe positive Effekte auf die kognitive Leistungsfähigkeit, allerdings ohne dass sich Präparate oder Wirksamkeitskategorien darin untereinander wesentlich unterscheiden (Landmeyer et al. 2020). Ein Wechsel zwischen den Immuntherapeutika allein aufgrund kognitiver Beeinträchtigungen ist daher nicht sinnvoll.

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

Die Aufmerksamkeit, insbesondere die Aufmerksamkeitsintensität und -selektivität sowie die Resistenz gegenüber Störreizen, kann PC-gestützt trainiert werden (Sokolov et al. 2018). In einem Cochrane Review (Rosti-Otajärvi & Hämäläinen 2014) ergab sich vor allem infolge der eingeschränkten Vergleichbarkeit der publizierten Studien jedoch nur

eine niedrige Evidenz. Von einer Kombination kognitiven Trainings mit neuropsychologischen Rehabilitationsmethoden (z. B. Vermittlung von Kompensationstechniken) scheinen sowohl die Aufmerksamkeit als auch verbale sowie visuelle Gedächtnisleistungen zu profitieren (Rosti-Otajärvi & Hämäläinen 2014). Zudem bessern sich die subjektive Wahrnehmung kognitiver Einschränkungen und der Umgang damit (Klein et al. 2019). Verschiedene Formen des Gedächtnistrainings wie die Vermittlung von Lernstrategien (Memotechniken) oder computergestützte Trainingsprogramme haben gemäß einer Metaanalyse allenfalls leichte Effekte (Taylor et al. 2016), daher sind zumeist externe Gedächtnishilfen wie Notizbücher und Erinnerungen erforderlich (Henze et al. 2018).

Einem kürzlich publizierten systematischen Review zufolge scheinen achtsamkeitsbasierte Therapien einen starken Effekt auf Gedächtnisleistungen zu haben, während die Effekte auf die Aufmerksamkeit weniger stark ausgeprägt waren; allerdings sind hierzu weitere Studien erforderlich (Han 2022). Körperliche Aktivität in Form regelmäßigen Trainings konnte bei verschiedenen chronisch-neurologischen Erkrankungen, u.a. auch MS, nicht nur die körperliche Funktionsfähigkeit verbessern, sondern auch die Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistungen sowie die Exekutivfunktionen günstig beeinflussen (Dauwan et al. 2021). Pilates und *Dual-task* Training scheinen bei MS-Betroffenen ebenfalls die kognitive Leistungsfähigkeit zu verbessern, wobei letzteres vor allem die Exekutivfunktionen günstig zu beeinflussen scheint (Rodriguez-Fuentes et al. 2022; Abasiyanik & Kahraman 2022).

**Empfehlung D23 (Konsens):** Bestehen kognitive Einschränkungen, soll eine neuropsychologische Behandlung, ggf. mit Kompensationstraining (z. B. Einsatz von Memotechniken) und störungsspezifischem Computertraining, erfolgen. In komplexen Fällen soll eine ambulante oder stationäre Rehabilitation durchgeführt werden. Daneben sollten die Betroffenen zu eigenständiger körperlicher Aktivität angehalten werden.

*Geprüft 2023*

**Empfehlung D24 (Konsens):** Medikamentöse Therapien sollen bei kognitiven Einschränkungen nicht eingesetzt werden.

*Geprüft 2023*

## D.7 Störungen der Sexualität

### Definition und funktionelle Bedeutung

Sexuelle Störungen treten bei 40-80 % der an MS erkrankten Frauen und 50–90% der Männer auf (Altmann et al. 2021). Die Häufigkeit hängt vor allem vom zunehmenden Lebensalter sowie, auf die MS bezogen, längerer Krankheitsdauer, einer progradienten Verlaufsform, ausgeprägteren Beeinträchtigungen (EDSS), einer Fatigue, einer neurogenen Dysfunktion des unteren Harntrakts, kognitiven Einschränkungen (Dunya et al. 2020), aber auch motorischen Defiziten (Spastik, Paresen) sowie psychischen Reaktionen auf die MS ab.

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

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

### Notwendige Diagnostik

Ausführliche Sexualanamnese unter Einbeziehung der Partnerin bzw. des Partners, neurologische Anamnese, Beurteilung der aktuellen Medikation hinsichtlich spezifischer Nebenwirkungen (z. B. Antidepressiva, Benzodiazepine, Neuroleptika, Antikonvulsiva, Clonidin, Betablocker) sowie von einschränkenden Begleitsymptomen (z. B. ausgeprägte Adduktorenspastik, Blaseninfekte, Inkontinenz). Von Betroffenen ausfüllbare Beschwerdefragebögen wie z. B. der *Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire* (MSISQ) (Foley et al. 2013) liegen bisher leider nicht in deutscher Sprache vor.

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

### Therapieziel

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

## Therapie

Diese umfasst nicht medikamentöse sowie medikamentöse Maßnahmen. Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie sind allerdings eine umfassende Kommunikation sowie Beratung und frühzeitige Einbeziehung der Partnerin/des Partners, vor allem mit Kommunikation über die Beziehungs-, Lust- und Reproduktionsdimensionen der Sexualität (Beier et al. 2005, Guo et al. 2021, Nazari et al. 2020). Der Schwerpunkt liegt dabei auf der Beziehungsdimension.

Ergänzend besteht die Möglichkeit, psychologische sowie Entspannungstherapien, bestimmte Physio- und Bewegungstherapien und/oder medikamentöse Behandlungen einzusetzen. Hilfsmittel wie Vakuumpumpen sowie operative Eingriffe (z. B. Penisprothese) spielen heute keine wesentliche Rolle mehr (DGN-Leitlinie *Diagnostik und Therapie der erektilen Dysfunktion* (Haensch et al. 2018)). Medikamente, die Störungen der Sexualfunktion hervorrufen oder verstärken können, sollen vermieden werden. Eine lokale Spastik und Symptome einer neurogenen Dysfunktion des unteren Harntrakts sollen behandelt sein.

**Empfehlung D25 (starker Konsens):** Bei Störungen der Sexualität soll eine ausführliche Sexualanamnese mit Einbeziehung der Partnerin/des Partners erfolgen.

Geprüft 2023

**Empfehlung D26 (Konsens):** Frühzeitig sollte eine sexualmedizinische Beratung mit der Partnerin/dem Partner durchgeführt werden. An diese soll sich bei Bedarf eine sexualmedizinische Therapie anschließen.

Geprüft 2023

## Nicht medikamentöse Therapie

***Psychologische Therapien:*** Mittlerweile wurden mehrere kontrollierte Studien und Reviews zu psychologischen Interventionen publiziert, die wiederum überwiegend mit kleinen Kollektiven durchgeführt wurden, jedoch zumeist (deutliche) Verbesserungen sexueller Funktionen beschreiben. Hierzu gehören die kognitive Verhaltenstherapie (CBT), Krankheitsinformation plus Symptommanagement plus Beratung plus Body mapping-Übungen, Gruppen-Achtsamkeitstraining plus Yoga, Verhaltenstherapie unter Einschluss des Sexualpartners, das PLISSIT-Modell als umfassendes Verhaltenstraining plus strukturiertem Behandlungsplan (Pöttgen et al. al. 2020, Kazemi et al. 2021).

***Physio- und Bewegungstherapie:*** Mittels Wassergymnastik 2 bis 3x/Woche konnte bei Frauen in einer kontrollierten Studie eine signifikante Verbesserung sexueller

Funktionen erreicht werden (Sadeghi Bahmani et al. 2020). In einem Review, in dem mehrere Studien zum Effekt verschiedener physiotherapeutischer Interventionen zusammengefasst wurden, führte Beckenbodentraining, auch in Kombination mit Achtsamkeitstraining, zu einer Verbesserung sexueller Funktionen und sexueller Befriedigung (Gopal et al. 2021). Solche Verbesserungen durch Beckenbodentraining wurden in einem weiteren aktuellen Review ebenfalls gefunden (Esteve-Rios et al. 2020). Auch ein Beckenbodentraining ohne ( $n = 10$ ) und in Kombination mit Elektrostimulation ( $n = 10$ ) sowie die transkutane Stimulation des N. tibialis (TPTNS,  $n = 10$ ) bewirkten eine Besserung des Muskeltonus und der Entspannungsfähigkeit sowie ein gesteigertes sexuelles Empfinden (Lúcio et al. 2014). Letztere Ergebnisse konnten in einer jüngst publizierten nicht kontrollierten Studie mit 30 MS-Patientinnen bestätigt werden (Dunya et al. 2021).

**Empfehlung D27 (Konsens):** Zur Verbesserung sexueller Funktionen kann die Anwendung von Beckenbodentraining und transkutaner Stimulation des N. tibialis (TPTNS) erwogen werden.

Geprüft 2023

### Medikamentöse Therapie

Am häufigsten wurden bislang Therapien der erektilen Dysfunktion (ED) untersucht, insbesondere die Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Inhibitoren Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil (Landtblom et al. 2006; siehe DGN-Leitlinie *Diagnostik und Therapie der erektilen Dysfunktion* (Haensch et al. 2018)). Mit Sildenafil konnte in einer randomisierten, kontrollierten und doppelblinden Studie mit 25-100 mg/d ein signifikant positiver Effekt auf die ED bei Männern mit MS bestätigt werden (Fowler et al. 2005); in einer weiteren Studie mit 50-100 mg/d war der Effekt deutlich geringer (Safarinejad et al. 2009). Für Tadalafil liegen positive Befunde aus einer einfach verblindeten Studie (Francomano et al. 2017) sowie einer nicht kontrollierten offenen Studie (Lombardi et al. 2010) vor. Die beiden anderen verfügbaren PDE5-Inhibitoren Vardenafil und Avanafil dürften ähnliche Wirkung haben, unterscheiden sich jedoch hinsichtlich Pharmakokinetik und unerwünschter Wirkungen (Haensch 2018). 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 D28 (starker Konsens):** Eine Erektionsstörung soll begleitend zu einer sexualmedizinischen Beratung mit einem Phosphodiesterase-5 (PDE-5)-Inhibitor entsprechend der DGN-Leitlinie „Erektile Dysfunktion“ behandelt werden.<sup>45</sup>

*Geprüft 2023*

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

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

**Empfehlung D29 (Konsens):** Bei verminderter Libido oder Dyspareunie kann zusätzlich zu einer sexualmedizinischen Beratung und Therapie die Applikation eines Hormonpräparates, z. B. Tibolon, erwogen werden.<sup>46</sup>

*Geprüft 2023*

## D.8 Neurogene Dysfunktion des unteren Harntrakts

### Definition und funktionelle Bedeutung

Neurogene Störungen des unteren Harntrakts (*Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction*: NLUTD) treten bei der MS mit einer Prävalenz zwischen 65 % und 88% auf (Koldewijn et al. 1995; Nazari et al. 2020) und etwa ebenso häufig bei KIS (di Filippo et al. 2014), Neuromyelitis optica Spektrum-Erkrankungen (Gupta et al. 2020) und MOG-IgG-assozierten Erkrankungen (Jarius et al. 2016). Die Symptome werden aus Scham oft

<sup>45</sup> nicht zulasten der GKV verordnungsfähig nach Anlage II der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL).

<sup>46</sup> u. U. Off-label-Use.

verdrängt bzw. nicht berichtet und gehen mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einher. Bei urologisch asymptomatischen MS-Betroffenen ließ sich in allen urodynamisch basierten Studien ebenfalls eine hohe Prävalenz einer NLUTD (51,9%-79,2%) nachweisen (Tadayyon et al. 2012; Domurath et al. 2020; Beck et al. 2022), sodass in neueren Leitlinien empfohlen wird, auch urologisch asymptomatische Patientinnen und Patienten auf das Vorhandensein einer NLUTD zu untersuchen (u.a. Ghezzi et al. 2016; Medina-Polo et al. 2020).

Bei den NLUTD werden insbesondere unterschieden:

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

Die Detrusor-Überaktivität ist der häufigste Typ der NLUTD bei MS (64%), die Unteraktivität deutlich seltener (12-20%) (Litwiller et al. 1999; Stoffel 2017). Von der urologischen Symptomatik kann nicht auf die Art der Dysfunktion geschlossen werden (Haggiag et al. 2017).

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

## Notwendige Diagnostik

Gezielte Fragen nach Miktionsproblemen (z. B. imperativer Harndrang, Pollakisurie, Nykturie, Inkontinenz, Harnstrahl), Erstellung eines Miktionsstagebuchs über 3 Tage (erhältlich z. B. über <https://www.kontinenz-gesellschaft.de>), (wiederholte) Restharn-Bestimmungen, Labor (Retentionssparameter, Harnstatus, ggf. Mikrobiologie/Antibiogramm) sowie weitere Diagnostik durch einen Urologen oder Urologin: Uroflowmetrie, Urodynamik. Zur Diagnosestellung einer NLUTD genügen die folgenden vier Parameter: Restharn ( $\geq 70\text{ml}$ ), Miktionsfrequenz ( $>13/\text{Tag}$ ), Auftreten von HWIs in den letzten sechs Monaten, Vorliegen einer Inkontinenz. Eine Urodynamik ist nicht zwingend erforderlich (Domurath et al. 2020). Daneben bietet ein Miktionsvolumen unter 250 ml Hinweise auf eine NLUTD bei MS (Beck et al. 2022).

**Empfehlung D30 (starker Konsens):** Bei allen MS-Patientinnen und Patienten soll aktiv nach Störungen der Blasenfunktion (NLUTD), vor allem nach Pollakisurie/Nykturie, Drangsymptomen, Inkontinenzepisoden, verlangsamter Harnentleerung/Harnverhalt und der Häufigkeit von Harnwegsinfekten in den letzten sechs Monaten gefragt werden.

*Geprüft 2023*

## 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 von NLUTD bei MS erfolgt durch eine/n in der Inkontinenztherapie ausgewiesene/n Urologen oder Urologin bzw. eine/n Neuro-Urologen/-Urologin, aber in enger Kooperation mit dem oder der behandelnden Neurologen oder Neurologin (insbesondere Abstimmung der Medikation). Diese/r sollte auch über gängige Behandlungsmöglichkeiten informiert sein.

Basismaßnahmen sind

- die Aufklärung des Betroffenen über die Symptome der NLUTD sowie mögliche Komplikationen, ausreichende und gleichmäßig verteilte Trinkmengen, individuell geplante Miktionsintervalle, keine Verzögerung der Miktions (Haensch et al. 2020; Blok et al. 2022)
- Miktionskalender, Toilettentraining (Wallace et al. 2004)

- Beratung über evtl. notwendige Hilfsmittel: Einlagen, Vorlagen, Tropfenfänger, Windeln sowie externe urinableitende Hilfsmittel wie Kondomurinale, Klebesysteme (für Männer).

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

Zu den nicht medikamentösen Therapien gehören das Beckenbodentraining ohne oder mit Elektrostimulation (Lúcio et al. 2016; Yavas et al. 2022), die alleinige Elektrostimulation (intraanal, vaginal), das EMG-Biofeedback (TENS-Geräte) sowie die transkutane elektrische Stimulation des N. tibialis am Fußinnenknöchel (TPTNS) (Lúcio et al. 2016; Guitynavard et al. 2022; Marzouk et al. 2022).

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

Nur einige der folgenden Medikamente wurden spezifisch hinsichtlich ihrer Wirkung bei MS-Betroffenen untersucht, sie werden jedoch für diese Indikationen entsprechend der geltenden urologischen Leitlinie seit Langem so eingesetzt (Henze et al. 2018; Kutzenberger et al. 2022):

- Anticholinergika/Antimuskarinika: Oxybutynin, Tolterodin (cave: Verschlechterung kognitiver Funktionen (Morrow et al. 2018), Obstipation)
- ggf. selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer bei Belastungskontinenz und überaktiver Blase (z. B. Duloxetin, insbesondere bei gleichzeitiger Depression), Cannabinoide bei Dranginkontinenz<sup>47</sup> (weniger Inkontinenzepisoden) (Youssef et al. 2017) oder der selektive β-3-Adrenozeptor-Agonist Mirabegron<sup>48</sup> (Akkoc 2022) zur Behandlung der überaktiven Blase. Bei diesen Therapien sind regelmäßige Kontrollen des Restharns unerlässlich. Die Kombination eines Antimuskarinikums mit Mirabegron ist möglich.
- Alpha-Blocker und Antispastika (Baclofen) zur Hemmung des Blasensphinkters bei Entleerungsstörungen
- Desmopressin zur Verringerung der Nykturie/Pollakisurie (intermittierende Therapie). Hierzu liegt ein Review mehrerer positiver kontrollierter Studien an MS-Betroffenen vor (Bosma et al. 2005). Das Medikament ist – als jeweils einmalige

<sup>47</sup> Off-label Use

<sup>48</sup> GKV: Festpreisdifferenz zulasten des Patienten / der Patientin

Anwendung – hilfreich bei Aktivitäten außer Haus (Einkauf, Besuch von Kino, Theater, längere Reisestrecken etc.), jedoch nicht als Dauertherapie geeignet. Wichtig ist die strikte Beachtung der Kontraindikationen, insbesondere Herz- und Niereninsuffizienz. Eine Dosis von 20 µg/d intranasal sollte nicht überschritten werden. Für eine kontinuierliche Therapie der Nykturie ist die Evidenz derzeit nicht ausreichend (Phé et al. 2019).

- Antibiotika zur Therapie akuter Harnwegsinfekte. Da häufig *komplizierte* Harnwegsinfekte vorliegen (rezidivierende Infekte, mehrere Erreger, begleitende Immuntherapie), werden eine Erregertestung und eine ausreichend lange Therapie empfohlen (Henze et al. 2018).
- Methionin, Mannose (Phé et al. 2017) 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.

**Empfehlung D31 (Konsens):** Bei Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie soll diese – insbesondere bei bestehender Begleitmedikation und/oder weiteren MS-Symptomen – mit dem oder der behandelnden Urologen/Urologin abgestimmt werden, insbesondere anticholinerge und antispastische Medikation, Behandlung von Harnwegsinfekten.

*Geprüft 2023*

**Empfehlung D32 (Konsens):** Bei fortbestehender Pollakisurie und Urge-Inkontinenz soll das weitere Procedere mit dem oder behandelnden Urologen/Urologin abgesprochen werden oder eine Vorstellung in einer neuro-urologischen Abteilung erfolgen (intermittierender Selbstkatheterismus, intravesikale Therapien, sakrale Neuromodulation).

*Geprüft 2023*

**Empfehlung D33 (Konsens):** Bei therapieresistenter Drangsymptomatik kann eine intermittierende Therapie mit Desmopressin nasal unter strikter Beachtung der Kontraindikationen (Herz- und/oder Niereninsuffizienz) erfolgen.

*Geprüft 2023*

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

- Der Wert des intermittierenden Selbstkatheterismus (ISK) bei persistierend erhöhtem Restharn (> 100 ml) wurde mehrfach bestätigt (Fowler et al. 2009; Domurath et al. 2014; Haensch et al. 2020; Blok et al. 2022; Kutzenberger et al. 2022), sofern eine ausreichende Schulung erfolgte. Voraussetzung ist das Fehlen relevanter Visusstörungen, eingeschränkter Feinmotorik der Arme und Hände und/oder kognitiver Einschränkungen. Der intermittierende Selbstkatherismus muss in ein urologisches Gesamtkonzept eingebunden sein (Webb et al. 1990; James et al. 2014).
- Bei Detrusor-Überaktivität und Unverträglichkeit oraler Anticholinergika hat sich die Injektion von Botulinumtoxin A in den Blasendetrusor (Schurch & Carda 2014) in unterschiedlichen Dosierungen als sehr wirksam erwiesen (Schurch et al. 2014; Tullman et al. 2018; Kennelly et al. 2022). Botulinumtoxin A bei Detrusor-Überaktivität kann auch als First-line-Therapie eingesetzt werden (on-label). Eine Alternative ist die intravesikale Instillationstherapie mit Oxybutynin-Lösung (Phé et al. 2018).
- Die Wirksamkeit der sakralen Neuromodulation bei therapieresistenter überaktiver Blase wurde in mehreren Studien bestätigt (Rahnama'i 2020; Thys & Sasse 2023). Bei Detrusor-Unteraktivität ist sie unwirksam (Minardi & Muzzonigro 2012).
- Die Anlage einer transurethralen oder einer suprapubischen Dauerharnableitung kann zu erheblichen Komplikationen, insbesondere zu Infektionen bis hin zur Urosepsis führen. Ist eine Dauerableitung unvermeidbar, wird die suprapubische Blasenfistel bevorzugt, um die Harnröhre vor Drucknekrosen, Entzündungen und Strikturen zu bewahren.
- Der Wert weiterer operativer Verfahren (Sphinkterotomien, Stent-Implantation bei Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie, Autoaugmentation der Blase) kann aufgrund unzureichender Evidenz nicht beurteilt werden (Utomo et al. 2014). Verfahren wie das Ileum-Conduit oder eine Ileum-Augmentation sind bei MS als Last Resort Methoden zu betrachten (Guillotreau et al. 2012; Kalkan et al. 2019).

**Empfehlung D34 (starker Konsens):** Die Indikation zur Harndauerableitung sollte aufgrund potenzieller Komplikationen streng und immer in interdisziplinärer Absprache gestellt werden. Eine suprapubische Ableitung ist einer transurethralen unbedingt vorzuziehen.

Geprüft 2023

## Hilfsmittel

Diese stehen vor allem nach Ausschöpfen der vorstehenden Behandlungsmaßnahmen und Persistenz urologischer Symptome, insbesondere Inkontinenz, zur Verfügung. Sie können nach ausführlicher Beratung (am besten durch Urotherapeuten/Urotherapeutin oder Hilfsmittelversorger) eingesetzt werden: Vorlagen, Tropfenfänger, Windeln, Kondomurinale, Klebesysteme (für Männer verfügbar).

## D.9 Neurogene Darmfunktionsstörungen

### Definition und funktionelle Bedeutung

Neurogene Darmfunktionsstörungen (nDFS) treten bei 39% - 73% der MS-Erkrankten auf (Preziosi et al. 2018) und führen zu z.T. erheblichen funktionellen Beeinträchtigungen (Aguilar-Zafra et al. 2020). nDFS äußern sich als chronische Obstipation oder Stuhlinkontinenz. Nicht selten treten beide Symptome gemeinsam auf, fast immer zusammen mit einer neurogenen Dysfunktion des unteren Harntraktes (u.a. Preziosi & Emmanuel 2009).

Die chronische Obstipation ist durch erschwere Stuhlentleerungen über mindestens drei Monate plus zwei der folgenden Symptome gekennzeichnet: weniger als drei Stuhlentleerungen pro Woche; zumeist harter Stuhl, notwendiges Pressen zur Stuhlentleerung, Gefühl unvollständiger Darmentleerung, Notwendigkeit manueller Unterstützung. Ursächlich oder symptomverstärkend sind neben Funktionsstörungen des vegetativen Nervensystems eine Exsikkose, Bewegungsmangel sowie einige Medikamente (u. a. Anticholinergika, Opioide).

Die Stuhlinkontinenz ist nach WHO durch wiederholten unkontrollierten Stuhlabgang definiert. Bei ausgeprägter Obstipation mit großen Stuhlmengen im distalen Kolon und Rektum ist eine reflektorische Dauerrelaxation des inneren Rectumsphinkters mit Überlaufinkontinenz möglich.

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

### Notwendige Diagnostik

Nach Darmfunktionsstörungen muss aktiv gefragt werden, da sie zu den am häufigsten verschwiegenen Symptomen gehören: Häufigkeit, Beschaffenheit oder Auslöser des Stuhlgangs (z.B. mittels Stuhltagebuch: <https://www.kontinenz-gesellschaft.de>), weitere Darmerkrankungen (z. B. M. Crohn, Colitis ulcerosa), frühere Therapien/Operationen, Schmerzen, Blähungen etc. Klinisch sind insbesondere der Sphinktertonus, der

Analreflex sowie der Hustenreflex bedeutsam. Neurophysiologische Untersuchungen (Sphinkter-EMG, Bulbokavernosus-Reflex, Pudendus-SSEP und Pudendus-NLG) sowie weitere fachärztliche Untersuchungen (Gastroenterologie, Proktologie) können im Einzelfall erforderlich sein.

### Therapieziele

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

### Therapie

Zur Behandlung MS-bedingter Darmfunktionsstörungen liegt weiterhin nur geringe Evidenz durch Studien vor (Coggrave et al. 2014). Dies gilt insbesondere für Ernährungsumstellungen, Physiotherapie einschließlich Beckenbodentraining, Elektrostimulation, verschiedene medikamentöse Maßnahmen (zumeist off label) und Hilfsmittel (u.a. Analtampons). Demgegenüber wurden Kolonmassagen, Fußreflexzonenmassagen, Darmspülungssysteme (transanale Irrigation) und die perkutane Stimulation des N. tibialis posterior (PPTNS) in verschiedenen Studien untersucht und auf meist schwacher Evidenzgrundlage für wirksam befunden.

Bei der medikamentösen Therapie besteht die Gefahr, dass sie – z. B. bei zu hoher Dosierung während der Behandlung einer Obstipation – eine gleichzeitige Inkontinenz verschlechtern. Die genannten Behandlungsmöglichkeiten beruhen auf langjähriger praktischer Erfahrung im Umgang mit neurogenen Darmfunktionsstörungen im Sinne einer Expertenmeinung (z. B. Feneberg 2005) und sind – zusammen mit den Resultaten der o. g. Studien – nachfolgend zusammengefasst:

**Empfehlung D35 (Konsens):** Bei neurogenen Darmfunktionsstörungen sind die folgenden Maßnahmen zu erwägen (Empfehlungsstärken in der Tabelle: A = soll; B = sollte; 0 = kann).

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

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

Geprüft 2023

## D.10 Augenbewegungsstörungen

### Definition und funktionelle Bedeutung

Unter Augenbewegungsstörungen werden hier Störungen der Okulomotorik durch Augenmuskelparese (vor allem Abduzens-, Okulomotoriusparese), die internukleäre Ophthalmoplegie (INO) sowie verschiedene Formen des Nystagmus, insbesondere Upbeat-/Downbeat-Nystagmus und Fixationspendelnystagmus (FPN) zusammengefasst. Diese Symptome führen zu Verschwommensehen, Doppelbildern, Oszillopsien und Gleichgewichtsstörungen. Bei einem Nystagmus muss ggf. eine kongenitale Ursache abgegrenzt werden, bei Augenmuskelparese u. a. eine okuläre Myasthenie. Die meisten dieser Symptome können auch bei einem MS-Schub auftreten (dann primär Schubbehandlung: siehe Kapitel A.2.), entwickeln sich aber häufiger erst im Krankheitsverlauf (Henze et al. 2018).

### Notwendige Diagnostik

Klinische Untersuchung/Frenzelbrille, ggf. Elektronystagmographie

### Therapieziele

Reduktion des Verschwommensehens, der Doppelbilder, Oszillopsien und der Gleichgewichtsstörungen.

### Therapie

Diese besteht ganz überwiegend aus der medikamentösen Behandlung, für die jedoch keine starke Evidenz besteht (Henze et al. 2018). Beim Fixationspendelnystagmus wurden Memantin, Gabapentin sowie Baclofen untersucht (Averbuch-Heller et al. 1997; Starck et al. 1997 und 2010; Bandini et al. 2010; Thurtell et al. 2010; Thurtell & Leigh

2010). In einer rezent publizierten Studie konnten mit Memantin (4x10 mg/d) und mit Gabapentin (4x300 mg/d, jeweils mit 9-tägiger Titrationsphase) der Pendelnystagmus deutlich verringert und einige visuelle Funktionen verbessert werden, Gabapentin war jedoch besser verträglich (Nerrant et al. 2020). Baclofen ist oft ebenso beim Upbeat-/Downbeat-Nystagmus hilfreich (3 x 5 mg/d) (Dieterich et al. 1991). Verschiedentlich wurde auch Botulinumtoxin A in die Augenmuskeln injiziert; relevante Nebenwirkungen wurden dabei nicht berichtet (Helveston & Pogrebniak 1988; Leigh et al. 1992; Menon und Thaller 2002). Der Einsatz von Aminopyridinen beim Downbeat- und Upbeat-Nystagmus wurde an MS-Patientinnen und 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 eingesetzt werden sollten – zunächst jedoch nur versuchsweise über z. B. sechs bis acht Wochen.

Auch die Versorgung mit Prismen wurde bei beeinträchtigendem Nystagmus – unabhängig von dessen Ätiologie – vorgeschlagen (Thurtell & Leigh 2010). Patientinnen und 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 D36 (starker Konsens):** Bei erworbenem (Pendel-)Nystagmus können Gabapentin (900–1.200 mg/d) und Memantin (40–60 mg/d) probatorisch eingesetzt werden, beim Upbeat-/Downbeat-Nystagmus vorzugsweise Baclofen (3 x 5 mg/d), ggf. auch 4-Aminopyridin (2 x 10 mg).<sup>49</sup> Die jeweilige Therapie sollte nach sechs bis acht Wochen überprüft und bei fehlender Wirkung abgesetzt werden. Bei fehlender Wirkung kann auch eine Prismenversorgung erwogen werden.

*Geprüft 2023*

**Empfehlung D37 (Konsens):** Bei störenden Doppelbildern soll ein Therapieversuch durch Abdecken eines Auges in täglichem Seitenwechsel oder eine Prismenversorgung erfolgen.

*Geprüft 2023*

<sup>49</sup> Alle off-label

## D.11 Schmerzen

### Definition des Symptoms und funktionelle Bedeutung

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

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

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

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

Schmerzen bei MS haben einen erheblichen negativen Einfluss auf die Lebensqualität (Svendsen et al. 2005). Zudem besteht therapeutischer Nachholbedarf – Schmerzen oder sensible Missemmpfindungen bei MS werden von ärztlicher Seite häufig nicht

beachtet bzw. nicht ausreichend therapiert (Svendsen et al. 2005; Flachenecker et al. 2008).

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

### Notwendige Diagnostik

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

### Therapieziele

Linderung der Schmerzen bzw. unangenehmen sensorischen Missemmpfindungen, 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 D38 (starker Konsens):** Die Therapie von Schmerzen bei der MS soll sich daher am WHO-Stufenschema der Schmerztherapie, der *Nationalen Versorgungsleitlinie Nicht-spezifischer Kreuzschmerz*<sup>50</sup> und an der Leitlinie *Diagnose und nicht interventionelle Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen*<sup>51</sup> der DGN orientieren.

*Geprüft 2023*

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

Die bei der MS häufige Trigeminusneuralgie (Houshi et al. 2022) wird nach der aktuellen IHS-Klassifikation als sekundäre Trigeminusneuralgie von der klassischen

<sup>50</sup> Bundesärztekammer et al. 2017 (in Überarbeitung)

<sup>51</sup> Schlereth et al. 2019

Trigeminusneuralgie unterschieden; die therapeutischen Optionen sind jedoch im Wesentlichen die gleichen (s. a. Kapitel D.15. „Paroxysmale Symptome“ dieser Leitlinie).

Einen Sonderfall stellt die Therapie von spastikbedingten Schmerzen dar, da in großen und methodisch hochwertigen Studien zur Therapie der Spastik auch der Schmerz häufig als sekundärer Endpunkt betrachtet wurde und eine Wirksamkeit gezeigt werden konnte. Auch für Cannabinoide ist eine Wirksamkeit vor allem für die Spastik belegt und die Daten für eine primäre Wirkung auf neuropathische Schmerzen noch unklar (Filippini et al. 2022).

**Empfehlung D39 (starker Konsens):** Die Therapie spastikbedingter Schmerzen bei der MS soll sich an den Leitlinienempfehlungen zur Therapie der Spastik in dieser Leitlinie orientieren.

Geprüft 2023

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

**Empfehlung D40 (starker Konsens):** Die Therapie von Kopfschmerzen bei der MS (Akuttherapie und Prophylaxe) soll sich an den DGN-Leitlinien *Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne*<sup>52</sup> und *Therapie des episodischen und chronischen Kopfschmerzes vom Spannungstyp und anderer chronischer täglicher Kopfschmerzen*<sup>53</sup> orientieren.

Geprüft 2023

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

## D.12 Dysarthrie/Dysarthrophonie

### Definition und funktionelle Bedeutung

Eine Dysarthrie (Störung der Artikulation durch Paresen und gestörte Koordination der Sprechmuskulatur) bzw. eine Dysarthrophonie (zusätzliche Störung der für das Sprechen

<sup>52</sup> Diener et al. 2022

<sup>53</sup> Straube et al. 2014 (gültig bis 27.10.2019)

erforderlichen Funktionssysteme Atmung, Resonanz und Phonation) führen zu einer oft ausgeprägten Beeinträchtigung der Kommunikationsfähigkeit – bis hin zur Unverständlichkeit und damit erheblichen Einschränkung psychosozialer Kontakte. Abzugrenzen ist die paroxysmale Dysarthrie (s. Kapitel D.15. „Paroxysmale Symptome“ dieser Leitlinie).

### Notwendige Diagnostik

Diese erfolgt durch eine logopädische und ggf. phoniatische Untersuchung entsprechend der Leitlinie „Neurogene Sprechstörungen (Dysarthrien)“ der DGN (Ackermann et al. 2018; Gültigkeit am 31.05.2023 abgelaufen): Feststellung des individuellen Profils und Schweregrades der Sprechstörung sowie des Ausmaßes von Behandlungsbedürftigkeit und –fähigkeit, Anamnese, Inspektion der am Sprechen beteiligten Bewegungsabläufe, auditive Beurteilung lautsprachlicher Äußerungen.

### Therapieziele

Bessere Verständlichkeit und Kommunikationsfähigkeit, Vermeidung sozialer Isolation.

### Therapie

Es kommen insbesondere

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

in Betracht.

**Empfehlung D41 (starker Konsens):** Logopädische Diagnostik und individuelle Therapie sollen entsprechend der DGN-Leitlinie *Neurogene Sprechstörungen (Dysarthrien)*<sup>54</sup> erfolgen.

*Geprüft 2023*

Evidenzbasierte Empfehlungen zu einzelnen Therapien sind derzeit aufgrund fehlender Studien nicht möglich. Es wurden allerdings in einer aktuell publizierten randomisierten kontrollierten Studie 44 MS-Betroffene mit Hypophonie entweder mittels *Lee-Silverman-Voice-Training* (Gruppe 1, *LSVT-LOUD*®, s. auch DGN-Leitlinie *Idiopathisches Parkinsonsyndrom* (Deuschl et al. 2016)) oder einer konventionellen Therapie (Gruppe 2), jeweils vier Wochen mit je vier Behandlungen à 45 min. pro Woche, behandelt. Bei

<sup>54</sup> Ackermann et al. 2018

der letzten Kontrolluntersuchung 15 Monate nach Therapieende wurden in Gruppe 1 gegenüber Gruppe 2 beim Reden (Monologe) sowie bei Stimmgebung und Satzsprechen signifikant bessere Werte erzielt. 43,7% der Gruppe 1 und 10% der Gruppe 2 erreichten eine vollständige Wiederherstellung ihrer Stimmintensität (Crispiatico et al. 2022).

**Empfehlung D42 (mehrheitliche Zustimmung):** Bei vorherrschender Hypophonie kann therapeutisch das *Lee-Silverman-Voice-Training* entsprechend geltenden Empfehlungen beim idiopathischen Parkinson-Syndrom erwogen werden.

*Geprüft 2023*

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

Wegen der großen Bedeutung einer Dysarthrie für die Lebensqualität der MS-Patientinnen und Patienten ist ein Therapieversuch immer indiziert.

**Empfehlung D43 (starker Konsens):** Bei ausgeprägter Dysarthrie und unzureichender Besserung durch Logopädie kann ein Behandlungsversuch mit Fampridin<sup>55</sup> erwogen werden.

*Geprüft 2023*

**Empfehlung D44 (Konsens):** Falls durch Übungsbehandlung und medikamentöse Therapie keine ausreichende Kommunikation zu erzielen ist, soll eine Versorgung mit Kommunikationsmitteln einschließlich elektronischer Hilfen (mit intensiver Unterweisung in deren Gebrauch) erfolgen.

*Geprüft 2023*

<sup>55</sup> Off-label Use

## D.13 Dysphagie

### Definition und funktionelle Bedeutung

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

### Notwendige Diagnostik

Leichtere Schluckstörungen werden von den Betroffenen oft nicht wahrgenommen. Daher geben sie erste Schluckbeschwerden zumeist erst bei fortgeschrittener Dysphagie an, und diese Symptome müssen aktiv erfragt werden (Printza et al. 2020): 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. Liegen entsprechende Symptome vor, wird eine logopädische Diagnostik gemäß der DGN-Leitlinie *Neurogene Dysphagie* eingeleitet (insbesondere klinische Untersuchung, Wasserschlucktest, Video-Pharyngo-Laryngoskopie/ *Flexible Endoscopic Evaluation of Swallowing* (FEES), ggf. weitere) (Dziewas et al. 2020).

**Empfehlung D45 (starker Konsens):** Insbesondere bei zunehmendem EDSS sollen die genannten Dysphagie-Symptome einzeln und *aktiv* abgefragt werden. Bei Bejahung soll eine Dysphagie-Diagnostik (Logopädie, FEES) gemäß der DGN-Leitlinie *Neurogene Dysphagie*<sup>56</sup> erfolgen.

Geprüft 2023

### 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.

<sup>56</sup> Dziewas et al. 2020

## Therapie

Trotz eingeschränkter MS-spezifischer Evidenz sind funktionelle Übungsbehandlungen und Verhaltensanweisungen (aufrechte Position, keine Ablenkung, kein gleichzeitiges Sprechen, langsames Essen und Trinken, u. a.) ebenso wie die Versorgung mit Hilfsmitteln (z. B. geeignetes Besteck und Trinkgefäß) und der Einsatz geeigneter Kostformen, vor allem die Konsistenz von Speisen und Flüssigkeiten betreffend, wesentliche Teile der Schlucktherapie.

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

**Empfehlung D46 (Konsens):** Bei Bestätigung der Dysphagie soll eine Schlucktherapie gemäß der Leitlinie *Neurogene Dysphagie*<sup>57</sup> der DGN erfolgen.

*Geprüft 2023*

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

**Empfehlung D47 (Konsens):** Bei nicht ausreichender Wirkung kann eine Elektrostimulation der pharyngealen Muskeln, in schweren Fällen auch ein Therapieversuch mit Botulinumtoxin A<sup>58</sup> in den M. cricopharyngeus bds. erwogen werden

*Geprüft 2023*

<sup>57</sup> Dziewas et al. 2020

<sup>58</sup> Off-label Use

## D.14 Depression

### Definition und funktionelle Bedeutung

Die Definition depressiver Störungen bei MS entspricht derjenigen der *Nationalen VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression* (S3-Leitlinie) (Bundesärztekammer et al. 2022). Depressive Störungen beeinträchtigen die Lebensqualität zumeist erheblich. Besondere Aufmerksamkeit bzgl. eines erhöhten Suizidrisikos ist zu Beginn der Erkrankung (Diagnosestellung), bei zunehmender Einschränkung der Mobilität sowie unzureichender Krankheitsbewältigung und ausgeprägter Krankheitsverleugnung geboten.

Die Wahrscheinlichkeit einer schweren Depression im Krankheitsverlauf liegt bei bis zu 60 % (Solaro et al. 2018), deutlich seltener sind bipolare Störungen (Joseph et al. 2021). Depressive Erkrankungen haben außerdem einen negativen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit, u.a. aufgrund von Suiziden (Marrie et al. 2018) und vaskulären Ereignissen (Palladino et al. 2021). Ob die MS grundsätzlich mit einem gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöhten Suizidrisiko assoziiert ist, wird kontrovers diskutiert (Kalson-Ray et al. 2017; Erlangsen et al. 2020).

### Notwendige Diagnostik

Eine Depression wird nach DSM-IV und ICD-10 bzw. ICD-11 diagnostiziert (Nationale VersorgungsLeitlinie *Unipolare Depression* (Bundesärztekammer et al. 2022)). Ihr Schweregrad kann mittels ICD-10/11 sowie verschiedener Skalen beurteilt werden, z. B. der *Hamilton-Depressionsskala* (Hamilton et al. 1960; Raimo et al. 2015), dem *Beck-Depressionsinventar* (Moran & Mohr) oder neueren Skalen wie der *Multiple Sclerosis Depression Rating Scale* (Palm et al. 2018).

**Empfehlung D48 (starker Konsens):** Differenzialdiagnostisch sollen Anpassungsstörungen sowie eine MS-bedingte Fatigue von einer depressiven Störung abgegrenzt werden.

*Geprüft 2023*

**Empfehlung D49 (Konsens):** Bei depressiven Störungen soll die Behandlung entsprechend den Empfehlungen der *S3-Leitlinie/Nationalen Versorgungsleitlinie Unipolare Depression*<sup>59</sup> erfolgen.

*Geprüft 2023*

<sup>59</sup> <https://www.leitlinien.de/themen/depression>

## Therapieziele

Verminderung des Leidensdrucks und Wiederherstellung der Lebensqualität.

Vermeidung sozialen Rückzugs, Verringerung der Morbidität und Mortalität.

## Therapie

Die Behandlungsmöglichkeiten einer Depression bei MS-Patientinnen und Patienten unterscheiden sich grundsätzlich nicht von der Therapie einer primären Depression. Sie beinhalten vor allem

- Beratungen und stützende Gespräche
- medikamentöse Therapien
- verhaltens- und psychotherapeutische Ansätze (Nationale VersorgungsLeitlinie *Unipolare Depression* (Bundesärztekammer et al. 2022))
- Sport und definierte Bewegungstherapien

Beratungen und stützende Gespräche können bei geringer Ausprägung einer Depression – im Sinne niedrigschwelliger Angebote – durch Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter von Selbsthilfegruppen erfolgen. Bei mittelgradiger bis schwerer Depression sollte eine spezifische psychiatrische/psychologische Behandlung entsprechend den Empfehlungen der Nationalen VersorgungsLeitlinie *Unipolare Depression* (Bundesärztekammer et al. 2022) erfolgen.

Diese Empfehlungen werden durch ein aktuelles Review zur Wirksamkeit therapeutischer Interventionen bei MS-Patientinnen und Patienten mit depressiver Störung gestützt (Fiest et al. 2016). Da keine Evidenz für die Überlegenheit einzelner Antidepressiva bei MS vorliegt, kann sich die Wahl des Antidepressivums an Begleitsymptomen wie Insomnie, Sexualfunktionsstörungen, neuropathische Schmerzen, Blasenfunktionsstörungen (NLUTD) orientieren (s. entsprechende Kapitel dieser Leitlinie) (Nathoo & Mackie, 2017).

Jüngst wurden weitere Studien insbesondere zu verhaltens- und psychotherapeutischen Ansätzen, aber auch zu verschiedenen Formen definierter Bewegungstherapien und Sport für die Therapie einer Depression bei MS publiziert, die deren positive Wirkungen bestätigen. Hierzu zählen

- Die kognitive Verhaltenstherapie (CBT, kann auch telefonisch oder virtuell, z.B. als DIGA, angeboten werden), Achtsamkeitstraining (Carletto et al. 2017, Kiropoulos et al. 2016; Übersicht bei Han 2022)
- Sportliche Aktivität/körperliche Bewegung (Dalgas et al. 2015; Dauwan et al. 2021; Fleming et al. 2021; Kyriakatis et al. 2022)

- In besonders schweren Fällen der Depression kann auch bei MS eine Elektrokonvulsionstherapie (EKT) oder Ketamin-Behandlung in Erwägung gezogen werden (Rasmussen & Keegan 2007; Messer & Haller 2017).

**Empfehlung D50 (Konsens):** Bei der Behandlung einer depressiven Störung bei MS sollte zusätzlich eine regelmäßige Bewegungstherapie erwogen werden.

*Modifiziert 2023*

Auch wenn ein kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung von Beta-Interferonen und der Entwicklung einer depressiven Störung fraglich ist (Alba Palé et al. 2017; Solaro et al. 2018), deuten einige Daten von Patientinnen und Patienten mit einer anamnestischen Depression auf ein erhöhtes Risiko von Depressionen innerhalb der ersten sechs Monate der Interferon-beta Therapie hin (Alba Palé et al. 2017).

In einer aktuellen Studie zum Risiko einer Depression bei MS-Patientinnen und Patienten unter laufender Immuntherapie wurde festgestellt, dass MS-Betroffene mit einer Interferon-Behandlung häufiger unter einer Depression litten als solche unter anderen Immuntherapeutika (insbesondere Rituximab) und häufiger die Behandlung mit einem Interferon abbrachen oder eine Therapie mit Antidepressiva begannen (Longinetti et al. 2022).

## D.15 Paroxysmale Symptome

### Definition und funktionelle Bedeutung

Paroxysmale Symptome äußern sich in kurzen, Sekunden bis mehrere Minuten, selten länger andauernden, stereotypen, zumeist schmerzhaften Symptomen: Neuralgien (v. a. Trigeminusneuralgie (TN)), Parästhesien, Lhermitte-Zeichen, tonische Spasmen, Dysarthrie, Myoklonien, Uhthoff-Phänomen u. a. (Freiha et al. 2020). Sie treten entweder spontan auf oder werden durch sensorische Reize, Bewegung, Lageänderung oder Hyperventilation getriggert. Ihre Frequenz liegt zwischen einigen wenigen bis zu mehreren Hundert Ereignissen pro Tag. Je nach Art des Symptoms bestehen leichte bis erhebliche funktionelle Beeinträchtigungen.

Die Häufigkeit paroxysmaler Symptome im Krankheitsverlauf einer MS liegt bei bis zu 17% (Freiha et al. 2020), die Prävalenz der Trigeminusneuralgie bei etwa 3,5 % (Houshi et al. 2022). Bei ca. 1 % aller MS-Patientinnen und Patienten sind paroxysmale Symptome die Erstmanifestation (Bsteh et al. 2017). Auch bei der NMOSD treten paroxysmale Symptome häufig auf, insbesondere schmerzhafte paroxysmale Dystonien und Sensibilitätsstörungen (Lotan et al. 2020).

### Notwendige Diagnostik

Genaue Anamnese und Symptombeschreibung, klinische Untersuchung, ggf. EEG, ggf. Tagebuch.

### Therapieziel

Verringerung bzw. möglichst Beseitigung des Symptoms.

### Therapie

Die Behandlung paroxysmaler Symptome erfolgt vor allem medikamentös. Eine solche Therapie ist insbesondere bei der Trigeminusneuralgie fast immer erforderlich, bei anderen Symptomen mit geringerer Ausprägung häufig jedoch nicht. Patientinnen und Patienten sollten über den Unterschied zu Schüben informiert sein. Beim Auftreten im Rahmen eines MS-Schubs erfolgt primär die akute Schubbehandlung. Bei Auftreten als Uhthoff-Phänomen sind kühlende Maßnahmen wie kalte Getränke/Bäder oder Kühlkleidung (Stella et al. 2020) häufig wirksam.

Trigeminusneuralgie: Zur Behandlung stehen Carbamazepin, Oxcarbazepin, Lamotrigin, Pregabalin, Gabapentin und Topiramat zur Verfügung. Phenytoin wird bei schwerer Trigeminusneuralgie intravenös rasch aufgesättigt, gilt ansonsten aber ebenso wie das Prostaglandin-E1-Analogon Misoprostol (DMKG Study Group 2003) und die Antiarrhythmika Mexiletin und Lidocain nur als Reservemedikament (Solaro & Messmer Uccelli 2010).

Auch Kombinationstherapien sind möglich und sollten vor Einsatz der Reservemedikamente ausgeschöpft sein. Die bessere Wirksamkeit von Carbamazepin plus Lamotrigin im Falle unzureichender Wirkung von Carbamazepin (CBZ) allein gilt als belegt (Sindrup et al. 2002). Bei Betroffenen mit starken Nebenwirkungen durch CBZ war auch die Kombination von Pregabalin und Lamotrigin in einer kleinen offenen Studie bei fünf von fünf Behandelten erfolgreich (Solaro et al. 2018).

**Empfehlung D51 (starker Konsens):** Die Therapie der Trigeminusneuralgie soll mit Carbamazepin oder anderen Antikonvulsiva, zunächst als Monotherapie, bei unzureichender Wirkung auch in Kombination erfolgen.

*Geprüft 2023*

**Empfehlung D52 (Konsens):** Bei weiter therapieresistenter Trigeminusneuralgie kann ein Versuch mit Misoprostol oder Mexiletin erfolgen.<sup>60</sup>

*Geprüft 2023*

<sup>60</sup> beides Off-label Use

Bei der Aufklärung über potenzielle Nebenwirkungen ist zu beachten, dass Carbamazepin zu einer Zunahme bereits bestehender MS-Symptome führen kann (Ramsaransing et al. 2000). Eine Trigeminusneuralgie sowie weitere paroxysmale Symptome können durch die gleichzeitige Gabe von Fampridin aktiviert werden (Birnbaum et al. 2014; Thaera et al. 2014).

Invasive Therapien sind lediglich bei der medikamentös therapierefraktären Trigeminusneuralgie angezeigt. Als operative Interventionen stehen perkutane Verfahren (Thermokoagulation des N. trigeminus im Ganglion Gasseri, Glyzerolinstillation in das Cavum Meckeli/Glyzerinrhizolyse, Ballonkompression), die stereotaktische Radiochirurgie und die mikrochirurgische Rhizotomie zur Verfügung. Die Ergebnisse dieser Interventionen sind bei MS-Patientinnen und Patienten schlechter als bei der idiopathischen Trigeminusneuralgie. Bei 50 % der Operierten kam es innerhalb von zwei Jahren zu einem Rezidiv, sodass weitere Operationen erforderlich wurden (Zakrzewska et al. 2018).

**Empfehlung D53 (Konsens):** Bei medikamentös therapieresistenter Trigeminusneuralgie können perkutane operative Verfahren oder die Radiochirurgie, bei eindeutigem Gefäß-Nervenkontakt die mikrovaskuläre Dekompression erwogen werden.

*Geprüft 2023*

### Weitere paroxysmale Symptome

Bislang wurden nur wenige, ausschließlich offene unkontrollierte Studien bei unterschiedlichen schmerhaften paroxysmalen Symptomen publiziert. Hierin konnten mit Carbamazepin (Espir et al. 1970), Gabapentin (Yetimalar et al. 2004), Pregabalin (Solaro et al. 2009) und Oxcarbazepin (Solaro et al. 2007) sowie auch Mexiletin und Lidocain (Sakurai et al. 1999) jeweils die Attackenfrequenz und die Schmerzintensität reduziert werden.

Studien zu ausschließlich *tonischen Spasmen (paroxysmale Dystonie/Hirnstammanfälle)* fehlen. Üblicherweise werden, wie bei der Trigeminusneuralgie, Antiepileptika eingesetzt, u. a. Carbamazepin und Levetiracetam (Ciampi et al. 2017). Positive Verläufe wurden auch bei Behandlung mit Acetazolamid mitgeteilt (u. a. Hsieh et al. 2013). Eine Behandlung der *paroxysmalen Dysarthrie* mit Carbamazepin ist erfahrungsgemäß erfolgreich (Expertenmeinung); auch mit Lamotrigin und Levetiracetam wurden positive Verläufe berichtet (Valentino et al. 2011; Goodwin et al. 2016).

**Empfehlung D54 (starker Konsens):** Bei anderen paroxysmalen Symptomen können die genannten Antikonvulsiva ebenfalls eingesetzt werden.

*Geprüft 2023*

## D.16 Epileptische Anfälle

### Definition und funktionelle Bedeutung

Epileptische Anfälle jeder Art treten bei MS etwas häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung (Calabrese 2018; Neuß et al. 2021), auch als Initialsymptom der Erkrankung sowie während eines MS-Schubs. Differenzialdiagnostisch müssen paroxysmale Symptome abgegrenzt werden, insbesondere paroxysmale Dystonien. Hinsichtlich der Diagnostik und rechtlicher Fragen sei auf die S2k-Leitlinie *Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter* der DGN verwiesen (Holtkamp et al. 2023).

### Therapieziele

Möglichst vollständige Anfallsfreiheit; Vermeidung therapiebedingter unerwünschter Arzneimittelwirkungen wie kognitive Störungen, Gewichtszunahme, Sedierung, erhöhte Sturzgefahr etc.

### Therapie

Tritt ein epileptischer Anfall im Rahmen eines MS-Schubes auf, ist die alleinige Schubtherapie mit Methylprednisolon i. v. zumeist ausreichend (Spatt et al. 2001; Jain et al. 2022). Darüber hinaus ergeben sich keine MS-spezifischen Therapieempfehlungen (Expertenmeinung). Auch liegen keine spezifischen Therapiestudien zur Epilepsie bei MS vor. Die Therapie folgt daher der S2k-Leitlinie *Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter* (Holtkamp et al. 2023) und der S2k-Leitlinie *Status epilepticus im Erwachsenenalter* (Rosenow et al. 2020) der DGN.

Aufgrund relativ häufiger Nebenwirkungen bis hin zur Imitierung eines MS-Schubes ist insbesondere Carbamazepin allerdings problematisch (Ramsaransing et al. 2000; Solaro et al. 2005). Umgekehrt ist bei einem bestehenden Risiko für das Auftreten epileptischer Anfälle die Anwendung von Fampridin kontraindiziert, ebenso bei Niereninsuffizienz (90% renale Elimination). Anfälle unter Fampridin führen nicht selten zu lebensbedrohlichen Situationen und zunehmenden Beeinträchtigungen (Zaman et al. 2022).

**Empfehlung D55 (starker Konsens):** Die Therapie epileptischer Anfälle bei MS soll entsprechend den Empfehlungen der DGN-Leitlinien *Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter*<sup>61</sup> und *Status epilepticus im*

<sup>61</sup> Holtkamp et al. 2023

*Erwachsenenalter<sup>62</sup> erfolgen. Es sollte allerdings Carbamazepin möglichst vermieden werden.*

*Geprüft 2023*

## D.17 Multimodale Rehabilitation

### Definition und Indikationen

Mit einer multimodalen Rehabilitation wird eine Verbesserung der Teilhabe (Partizipation) im täglichen Leben, nicht allein eine Verbesserung einzelner Symptome, angestrebt. „Multimodal“ bedeutet die gleichzeitige Durchführung unterschiedlicher Behandlungsmethoden innerhalb einer mehrwöchigen Behandlung: Physiotherapie, Ergotherapie, Bewegungs- und Trainingstherapie, Sprechtherapie, kognitive und psychologische Therapie, Entspannungstherapien, Techniken zur Krankheitsbewältigung, aktivierend therapeutische Pflege zur Förderung der Alltagskompetenzen, Schulung und Information, ggf. weitere. Die Rehabilitation erfolgt – abhängig vom Ausmaß bestehender Beeinträchtigungen und den Reha-Zielen – ambulant oder stationär in entsprechenden Reha-Einrichtungen (Henze et al. 2018). Insbesondere bei komplexer Symptomatik und/oder Begleiterkrankungen, Notwendigkeit rascher Diagnostik und/oder parenteraler/intrathekaler Therapien ist auch die Behandlung in einer der MS-Fachkliniken möglich, in denen zusätzlich multimodale funktionelle Therapien durchgeführt werden (MS-Komplexbehandlung).

### Notwendige Diagnostik

Strukturierte Feststellung bestehender Beeinträchtigungen entsprechend der *International Classification of Functioning, Disability and Health* (ICF bzw. *Brief ICF Core Set for MS*) (Coenen et al. 2011) unter Verwendung verschiedener Skalen, z. B. *Barthel-Index*, *Functional Independence Measure* (FIM), symptombezogener Skalen. Gemeinsame (Patientin/Patient, Ärztin/Arzt) Entwicklung individuell erstrebenswerter Therapieziele (s.u.) im Rahmen eines strukturierten Prozesses (Goal Setting) (z.B. Littooij et al. 2022).

**Empfehlung D56 (Konsens):** Die multimodale Rehabilitation soll immer auf individuell bestehende Beeinträchtigungen (Disabilities) im Sinne der ICF ausgerichtet sein. Auch sollten die Therapieziele gemeinsam von Patientin bzw. Patient und Ärztin bzw. Arzt im Rahmen eines strukturierten Prozesses entwickelt werden.

*Geprüft 2023*

<sup>62</sup> Rosenow et al. 2020

## Therapieziele

Verbesserung oder Beseitigung von Beeinträchtigungen der Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL), ebenso Vermeidung drohender Beeinträchtigungen bei den ATL sowie bei der Teilhabe am beruflichen und gesellschaftlichen Leben. Zudem Förderung der Selbstständigkeit und der persönlichen Mobilität, Erhalt bzw. Verbesserung der sozialen Einbindung (Familie, soziales Umfeld, Beruf) und der Lebensqualität sowie Verminderung der Betreuungsintensität.

## Therapie

Eine stationäre oder ambulante Rehabilitation einschließlich Physiotherapie über drei bis sechs Wochen ist einer Therapie ohne rehabilitative Maßnahmen hinsichtlich einer Reduktion der Behinderung, der mentalen Lebensqualität und der Mobilität signifikant überlegen, während sich auf Symptomebene keine Veränderung ergibt. Die Effekte der Therapie halten bis zu zwölf Monate an (Khan et al. 2008).

In einer aktuellen kontrollierten Studie konnte nachgewiesen werden, dass mittels vierwöchiger stationärer multimodaler Rehabilitation die krankheitsbezogene Lebensqualität von MS-Patientinnen und Patienten (EDSS ≤ 7,5) über mindestens sechs Monate verbessert werden kann; als Kontrollen dienten Betroffene auf einer Warteliste (Boesen et al. 2018).

In einem erstmals 2017 publizierten systematischen Review wurden insgesamt 39 frühere Reviews ausgewertet (Khan & Amatya 2017). Hiernach besteht eine starke Evidenz für Physiotherapie hinsichtlich verbesserter Aktivitäten und Teilhabe. Moderate Evidenz besteht für eine multimodale Rehabilitation hinsichtlich längerfristiger Verbesserungen von Aktivitäten und Teilhabe, für die kognitive Verhaltenstherapie zur Behandlung der MS-bezogenen Depression sowie für strukturierte Informationen hinsichtlich vermehrten Betroffenenwissens. Begrenzte Evidenz wurde für psychologische Therapie und das Management einzelner Symptome hinsichtlich eines besseren Outcomes festgestellt. In einem früheren Review dieser Arbeitsgruppe hatten sich nicht nur klare Hinweise auf einen raschen Zugewinn von Aktivitäten und Teilhabe durch eine mehrwöchige stationäre Rehabilitation, sondern auch für länger anhaltende Verbesserungen der Lebensqualität durch langfristige Programme ergeben (Khan et al. 2011).

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen die Autoren eines von Khan und Amatya (2017) nicht eingeschlossenen Reviews (Haselkorn et al. 2015) und ein weiterer Review aus dem Jahr 2019 (Amatya et al. 2019). Auch in einer jüngst erschienenen Analyse von 72 Reviews mit Befunden von etwa 90.000 MS-Patientinnen und Patienten ergab sich eine „solide Evidenz“ für die Wirksamkeit für multidisziplinäre, kognitive und Bewegungstherapien, Physiotherapie und Ergotherapie (Momsen et al. 2022).

Die Durchführung aussagekräftiger Studien zur Wirksamkeit multimodaler Rehabilitation ist aufgrund der unterschiedlichen Beeinträchtigungen der Betroffenen, der daraus resultierenden unterschiedlichen Behandlungsprogramme sowie methodischer Probleme (u. a. Kontrollgruppen, „Verblindung“) erschwert. Daher ist die Evidenz für eine Wirksamkeit der Rehabilitation formal noch mäßig. Dennoch belegen insbesondere die mittlerweile publizierten Metaanalysen die positiven Effekte der multimodalen Rehabilitation zunehmend (s. o.). Neben Patientinnen und Patienten mit schubförmiger MS profitieren auch solche mit progredientem Verlauf (Freeman et al. 1997; Kidd & Thompson 1997). Mit relevanten Nebenwirkungen/Komplikationen ist nicht zu rechnen (Expertenmeinung). Nach einer zumeist 2- bis 3-wöchigen Komplextherapie (OPS 8-559, s. o.) kann sich insbesondere die Mobilität, vor allem bei Patientinnen und Patienten mit einem EDSS zwischen 6 und 8, verbessern (Ecker et al. 2013; Haupts et al. 2013).

**Empfehlung D57 (starker Konsens):** Eine Rehabilitation soll in folgenden Situationen angeboten werden:

- a. bei persistierender, funktionell bedeutsamer Beeinträchtigung nach einem Schub
- b. bei im Verlauf drohendem Verlust wichtiger Funktionen und/oder von Selbstständigkeit und/oder erheblicher Zunahme körperlicher/psychosomatisch bedingter Funktionsstörungen
- c. bei drohendem Verlust der sozialen und/oder beruflichen Integration
- d. bei funktionell gering Betroffenen mit der Zielsetzung der Krankheitsbewältigung und Psychoedukation
- e. bei schwerstbehinderten Betroffenen mit klar definierten Therapiezielen und der Notwendigkeit interdisziplinären Vorgehens

Geprüft 2023

**Empfehlung D58 (Konsens):** Bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Beeinträchtigung, insbesondere auch Einschränkung der Mobilität, sollte eine stationäre Rehabilitation durchgeführt werden.

Geprüft 2023

**Empfehlung D59 (Konsens):** Bei noch ausreichend mobilen Betroffenen mit geringen funktionellen Einschränkungen soll eine regelmäßige funktionelle Therapie im ambulanten Setting erfolgen.

Geprüft 2023

**Empfehlung D60 (**starker Konsens**):** Eine Behandlung in MS-Fachkliniken kann erfolgen, wenn komplexe Beschwerdebilder und/oder Komorbiditäten eine zeitnahe Diagnostik und/oder weitergehende medizinische Interventionen (z. B. parenterale/intrathekale Therapieformen) mit begleitender intensiver multimodaler Therapie notwendig machen.

*Geprüft 2023*

## D.18 Palliativmedizinische Versorgung

### Definition und Indikation

Zur Palliativversorgung von MS-Erkrankten wurde durch die European Academy of Neurology (EAN) eine umfassende Leitlinie publiziert (Solari et al. 2020).

Gegenstand der Palliativmedizin ist die aktive, ganzheitliche Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einer progredienten, fortgeschrittenen MS in einem Stadium, in dem keine ursächliche Behandlung mehr zur Verfügung steht und die Beherrschung von erheblich beeinträchtigenden Symptomen und Beschwerden, von psychologischen, sozialen und spirituellen Problemen höchste Priorität besitzt. Die Palliativversorgung bei MS ist damit nicht allein im Rahmen des Sterbeprozesses, sondern auch bei nicht absehbarem Lebensende indiziert (Basedow-Rajwich & Koehler 2015; Solari et al. 2020).

Es handelt sich dabei ganz überwiegend um Betroffene mit ausgeprägten und komplexen funktionellen Einschränkungen: Spastik und Paresen, Dysphagie, Dysarthrie, starken Schmerzen, Depression/Verzweiflung und erheblichen sozialen Restriktionen sowie kognitiven Einschränkungen. Daher ist auch der EDSS allein zur Einschätzung der Notwendigkeit einer Palliativversorgung nicht ausreichend; vielmehr sind zusätzlich Instrumente zur Feststellung emotionaler, seelischer und spiritueller Bedürfnisse wichtig (Strupp et al. 2016). Auch ist es erforderlich, bei Menschen mit schwerer MS den zu erwartenden Krankheitsverlauf frühzeitig und dann regelmäßig anzusprechen und hierbei immer auch die Familie und Betreuungspersonen einzubeziehen (Köpke et al. 2019; Solari et al. 2020).

Die Palliativversorgung kann ambulant oder stationär erfolgen. Zu Beginn werden realistische Behandlungsziele mit der oder dem Betroffenen und ihren bzw. seinen 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 der oder des Betroffenen 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 Betroffene und ihre Angehörigen.

### Therapie

Die einzelnen MS-Symptome können weitgehend entsprechend dieser DGN-Leitlinie behandelt werden. Die Behandlungssituation ist jedoch bei schwer ausgeprägter Symptomatik und am Lebensende oft noch komplexer. In der europäischen Leitlinie zur Palliativversorgung werden daher für mehrere Symptome (Fatigue, Schmerzen, neurogene Dysfunktion des unteren Harntraktes) gering abweichende und ergänzende Empfehlungen<sup>63</sup> gegeben. So kommt dort bei der Behandlung der Spastik zuvörderst Nabixomols in Betracht (starke Empfehlung), während Baclofen, Tizanidin, GABAerge Medikamente sowie andere Cannabinoide erst nachrangig empfohlen werden (Solari et al. 2020).

Vor allem bezüglich nicht MS-spezifischer Symptome, z. B. Atemnot, Appetitmangel, Übelkeit) wird ergänzend auf die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) (Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin 2016 und 2020) verwiesen.

**Empfehlung D61 (starker Konsens):** Die Palliativversorgung soll gemäß der EAN-Leitlinie zur Palliativmedizin der MS<sup>64</sup> (einschließlich der Behandlung von Spastik, Fatigue, Schmerzen und neurogener Dysfunktion des unteren Harntraktes) erfolgen. Bei MS-unabhängigen Symptomen und psychologischen, sozialen und spirituellen Aspekten (einschl. der Angehörigen) soll die Palliativversorgung in der MS der Leitlinie der DGP<sup>65</sup> folgen.

*Geprüft 2023*

Die Behandlung erfolgt im multiprofessionellen Team. Diesem Team gehören – je nach Erfordernis – Hausarzt oder Hausärztin, Fachärztinnen oder Fachärzte für Neurologie/Nervenheilkunde, Urologie, Schmerztherapie, Pflegekräfte, Fachkräfte der Physio- und Ergotherapie, Sozialarbeit, Psychologe/Psychotherapie, Logopädie, Seelsorge, ggf. Selbsthilfegruppen an. Darüber hinaus sind die Angehörigen ebenfalls einzubeziehen.

<sup>63</sup> Einschließlich Off-Label Use

<sup>64</sup> Solari et al. 2020

<sup>65</sup> Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin 2020

**Abbildung D1: Standardisierte Checkliste zur Symptomabfrage**

Symptom	Ja / Nein	Therapie	Kommentar
Mobilitätseinschränkungen / Paresen			
Spastik / nächtliche Spasmen			
Ataxie / Tremor			
Feinmotorikstörung			
Gleichgewichtsstörung			
Fatigue			
Schlafstörungen			
Uhthoff-Phänomen			
Kognitive Störungen			
Depression			
Blasenentleerungsstörung			
Imperativer Harndrang / Inkontinenz			
Darmfunktionsstörung			
Sexualfunktionsstörung			
Sonstige vegetative Störung			
Sensibilitätsstörung			
Schmerzen / Parästhesien			
Visusstörung			
Okulomotorikstörung			
Dysarthrie			
Dysphagie			
Epileptische Anfälle			
Sonstige Paroxysmen			
Sonstiges			

## **E Verwandte Krankheitsbilder: NMOSD, MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen**

### **E.1 Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD)**

#### **E.1.1 Diagnose, Differenzialdiagnose, Prognose**

##### **Definition und Epidemiologie**

Die Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) mit bevorzugter Beteiligung von N. opticus, Hirnstamm und Rückenmark sind eine der wichtigsten Differenzialdiagnosen der MS, bei allerdings deutlich seltenerem Auftreten (ca. 1 : 100 NMOSD versus MS in Europa). In Deutschland sind schätzungsweise 1.500 bis 2.000 Menschen erkrankt. Frauen sind sehr viel häufiger als Männer betroffen (ca. 9 : 1) (Jarius et al. 2012, 2023). Der Erkrankungsbeginn zwischen dem 30. und dem 40. Lebensjahr erfolgt im Median ca. eine Dekade später als bei der MS; eine Erstmanifestation im Kindesalter oder im hohen Alter kommt jedoch vor. Mindestens 90 % der Patientinnen und Patienten haben einen schubförmigen Verlauf (Jarius et al. 2012), wobei scheinbar monophasische Verläufe wahrscheinlich zu einem großen Teil einer zu kurzen Beobachtungsdauer geschuldet sind. Chronisch progrediente Verlaufsformen sind allenfalls eine Rarität und sollten immer an der Richtigkeit der Diagnose Zweifel aufkommen lassen.

Pathognomonisch für die NMOSD sind IgG-Autoantikörper, die sich gegen den Wasserkanal Aquaporin-4 (AQP4) auf Astrozyten richten. Abhängig von den angewendeten diagnostischen Kriterien, dem Assay und der untersuchten Kohorte gelingt in ca. 80 % der Nachweis von AQP4-IgG-Antikörpern im Serum (Jarius et al. 2012; Waters et al. 2012; Jarius et al. 2020).

In den letzten Jahren wurden zudem AQP4-IgG-Antikörper-negative Kohorten mit einem klinischen oder magnetresonanztomographischen „NMOSD-Phänotyp“ beschrieben, bei denen Autoantikörper gegen MOG (Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein) im Serum nachgewiesen werden konnten. Diese MOG-IgG assoziierten Erkrankungen werden inzwischen von der NMOSD abgegrenzt und als eigenständige Erkrankung angesehen (siehe Kapitel E.2. „MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen“).

##### **Verlauf und Prognose**

In Kohortenstudien um die Jahrtausendwende wurden sehr schwere Verläufe und eine hohe Mortalität (insbesondere infolge aszendierender zervikaler Myelitiden) berichtet (Wingerchuk et al. 1999 und 2003). Diese Untersuchungen stammen allerdings aus der

Ära vor der Entdeckung des AQP4-IgG, 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). Bezuglich bleibender Behinderung wurde in der 2012 publizierten deutschen Kohorte nach einer Krankheitsdauer von gut sechs Jahren ein medianer EDSS von 5,0 beobachtet (Jarius et al. 2012).

Persistierende neurologische Defizite sind bei NMOSD im Wesentlichen die Folge inkomplett remittierter Schübe. Behinderung ist bei der NMOSD im Gegensatz zur MS daher stark mit der Schubhäufigkeit, -schwere und Vollständigkeit der Schubremission assoziiert (Palace et al. 2019). Nach einem durchgemachten Schub ist insbesondere bei AQP4-IgG-seropositiven Betroffenen im ersten Jahr von einem hohen Rezidivrisiko auszugehen (Weinshenker et al. 2006; Jarius et al. 2012), wobei die Schübe häufig in Clustern auftreten (Akaishi et al. 2019).

#### Einordnung, Diagnose und Differenzialdiagnose

Zur Diagnostik und Differentialdiagnostik der NMOSD liegen seit kurzem aktualisierte Konsensuskriterien der Neuromyelitis- optica- Studiengruppe (NEMOS) vor (Jarius et al. 2023). An NMOSD sollte insbesondere bei folgenden Symptomen und Befunden gedacht werden:

- langstreckige transverse Myelitis über drei oder mehr Wirbelkörpersegmente (LETM: *longitudinally extensive transverse myelitis*)
- einseitige (oder beidseitige) schwere Optikusneuritis mit erheblichem bis vollständigem Visusverlust
- Zwischenhirnsyndrome mit Störungen des Bewusstseins; Hirnstammsymptome, insbesondere bei unstillbarem Erbrechen und/oder Schluckauf
- schlechtes Ansprechen/inkomplette Remission eines Schubes auf Glukokortikoid-Pulstherapie

Neuropathische Schmerzen sind häufig und typisch.

**Empfehlung E1 (starker Konsens):** Die differenzialdiagnostische Abklärung einer NMOSD soll neben der kranialen und spinalen MRT-Bildgebung eine Liquorpunktion und serologische Antikörperdiagnostik beinhalten.

*Geprüft 2023*

In der MRT des Myelons ist dieses im Akutstadium einer NMOSD-bedingten Myelitis oft ödematös aufgetrieben, zentral nekrotisch und zeigt häufig eine fleckförmige, eher zentromedulläre Kontrastmittelaufnahme. In der longitudinalen Ausdehnung weniger

als drei Wirbelkörpersegmente messende Läsionen schließen eine NMOSD nicht aus.

Nach abgelaufener Myelitis zeigt sich in selber Lokalisation eine Atrophie.

Differenzialdiagnostisch hilfreich kann der Nachweis von sogenannten *bright spotty lesions* (hellen gesprenkelten Läsionen) im spinalen MRT sein, welche sich typischerweise bei der AQP4-IgG positiven NMOSD finden lassen (Clarke et al. 2021; Hyun et al. 2021).

Auch die zerebrale MRT kann Läsionen zeigen, die für eine NMOSD charakteristisch sind, insbesondere im Bereich der Nervi optici, des Hirnstamms oder periependymal (Kim et al. 2015). Auch eine MRT mit MS-typischen Läsionen schließt das Vorliegen einer NMOSD nicht aus, wenngleich das Vorliegen von Balkenläsionen, Dawson Fingern, ovoiden Läsionen und periventrikulären Läsionen bei der NMOSD eher selten sind und auf eine MS hindeuten (Clarke et al. 2021). Kortikale Läsionen sind bei der NMOSD allerdings nicht beschrieben, und in der hochauflösenden MRT finden sich auch keine zentralen Venen innerhalb der Läsionen (Cortese et al. 2018). Als spezielle MRT-Untersuchungstechnik ist die sogenannte DIR (*double inversion recovery*) insbesondere hilfreich, um bei NMOSD-bedingten Optikusneuritiden langstreckige Veränderungen nachzuweisen, die bis in das Chiasma reichen können. Das Auftreten neuer Läsionen außerhalb von Schüben („klinisch stumme Läsionen“ spinal oder zerebral) ist bei der NMOSD selten zu beobachten, kann aber bei Nachweis ein Indikator für ein erhöhtes Risiko eines Schubes sein (Camera et al. 2021).

Im Liquor findet sich im Schub häufig eine Pleozytose (oft mit Nachweis neutrophiler Granulozyten), die in der Regel milde ausgeprägt ist, nicht selten jedoch auch > 50 Leukozyten/ $\mu$ l betragen kann. Liquorspezifische oligoklonale Banden sind selten oder nur transient (Jarius et al. 2010), ebenso ist die MRZ-Reaktion nur selten positiv (Jarius et al. 2017).

Eine routinemäßige Testung auf AQP4-IgG in jedem Verdachtsfall einer chronisch-entzündlichen ZNS-Erkrankung ist nicht sinnvoll, da bei geringer Prätestwahrscheinlichkeit das Risiko falsch positiver Befunde hoch ist (Wingerchuk et al. 2015; Jarius et al. 2023).

**Empfehlung E2 (Konsens):** Die Testung auf AQP4-IgG soll nur bei einer für eine NMOSD typischen klinischen Konstellation vorgenommen werden.

Geprüft 2023

Zellbasierte Assays sind anderen Testverfahren (z. B. ELISA) hinsichtlich Sensitivität und vor allem Spezifität überlegen (Waters et al. 2012 und 2016). Die Testung auf AQP4-IgG im Liquor bringt keine diagnostischen Zusatzinformationen (Majed et al. 2016).

**Empfehlung E3 (starker Konsens):** Bei der Testung auf AQP4-IgG sollen zellbasierte Verfahren verwendet werden.

Geprüft 2023

**Empfehlung E4 (starker Konsens):** Bei negativem Testergebnis für AQP4-IgG und weiter bestehendem klinischem Verdacht bzw. ungeklärter Diagnose sollte in einem anderen Labor und/oder mit einem anderen zellbasierten Testverfahren und/oder zu einem anderen Zeitpunkt die Testung im Serum wiederholt werden. Es soll auch die ergänzende Untersuchung auf MOG-AK erfolgen.

Geprüft 2023

Sehnerven, Rückenmark und Hirnstamm sind auch Prädilektionsstellen entzündlicher Prozesse im Rahmen einer MOG-AK-assoziierten Erkrankung (siehe Kapitel E.2. „MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen“), sodass eine ergänzende Testung dieser Antikörper bei den Patientinnen und Patienten sinnvoll ist, bei denen sich keine AQP4-IgG nachweisen lassen.

Kollagenosen stellen zum einen eine relevante Differenzialdiagnose für eine NMOSD ohne Nachweis von AQP4-IgG dar. Zum anderen besteht häufig, zumindest laborchemisch, mitunter aber auch klinisch, bei AQP4-IgG-positiven NMOSD ein Overlap mit Kollagenosen (Pittock et al. 2008; Iyer et al. 2014).

**Empfehlung E5 (starker Konsens):** Bei der Einordnung einer NMOSD soll eine Untersuchung auf antinukleäre Antikörper (ANA, ggf. mit Differenzierung; Doppelstrang-DNA-Antikörper) erfolgen.

Geprüft 2023

**Empfehlung E6 (starker Konsens):** Die Diagnosestellung einer NMOSD soll gemäß der 2015 publizierten IPND-Kriterien<sup>66</sup> (Wingerchuk et al. 2015) erfolgen und eine Kategorisierung in *NMOSD mit AQP4-IgG* oder *NMOSD ohne AQP4-IgG* vorgenommen werden. Die Kategorie *unbekannter AK-Status* soll vermieden werden.

Geprüft 2023

<sup>66</sup> siehe Abbildung E1

**Abbildung E1: Diagnostische Kriterien der NMOSD (Wingerchuk et al. 2015)****Diagnostische Kriterien für NMOSD mit AQP4-IgG:**

1. mind. eines der 6 Kernsymptome (s. Kasten 1)
2. AQP4-IgG pos. (Untersuchung in einem zellbasierten Assay (CBA))
3. Ausschluss von Differenzialdiagnosen

**Diagnostische Kriterien für NMOSD ohne AQP4-IgG oder bei unbekanntem AK-Status:**

1. mind. zwei der 6 Kernsymptome (s.u.) infolge eines oder mehrerer Schübe und alle drei der folgenden Voraussetzungen:
  - mind. eines der Kernsymptome Optikusneuritis *oder* langstreckige Myelitis *oder* Area-postrema-Syndrom
  - räumliche Dissemination in der MRT (= mind. zwei Lokalisationen der Kernsymptome)
  - erfüllte MRT-Zusatzkriterien (s.u.)
2. AQP4-IgG negativ oder unbekannt
3. Ausschluss von *Differenzialdiagnosen*

**Kernsymptome**

- Optikusneuritis
- akute Myelitis
- akutes Area-postrema-Syndrom (Schluckauf oder Übelkeit und Erbrechen ohne anderweitige Erklärung)
- akutes Hirnstammsyndrom
- symptomatische Narkolepsie oder akutes dienzephales Syndrom mit NMOSD-typischer dienzephaler MRT-Läsion (periependymal 3. Ventrikel/ Thalamus/Hypothalamus)
- symptomatisches zerebrales Syndrom mit NMOSD-typischer cerebraler MRT-Läsion (konfluerend subkortikal, periependymal Seitenventrikel, Corpus callosum, kortikospinaler Trakt)

**MRT-Zusatzkriterien für NMOSD ohne AQP4-IgG oder bei unbekanntem AK-Status**

- akute Optikusneuritis: N. opticus in der MRT über mind. die Hälfte seiner Länge T2-hyperintens oder KM-aufnehmend oder mit Beteiligung des Chiasma oder cMRT unauffällig oder nur unspez. Läsionen
- akute Myelitis: über mind. drei Wirbelkörpersegmente reichende akute Myelitis (longitudinale extensive transverse Myelitis (LETM)) oder über mind. drei Wirbelkörpersegmente reichende Atrophie bei Zustand nach Myelitis
- Area-postrema-Syndrom: Läsion dorsale Medulla/Area postrema
- Hirnstammsyndrom: periependymale Hirnstammläsion 4. Ventrikel

International Panel for NMO Diagnosis (IPND) 2015

Bei der Diagnosestellung sind neben dem AQP4-IgG-Antikörperstatus die für eine NMOSD charakteristischen MRT-Befunde im Gehirn, an den Sehnerven und im Rückenmark sowie mögliche Warnsignale (*red flags*), die *gegen* das Vorliegen einer NMOSD sprechen, zu berücksichtigen. Diese Warnsignale sind insbesondere vor Diagnose einer *NMOSD ohne AQP4-IgG* zu beachten.

Als Warnsignale, die auf mögliche Differenzialdiagnosen (DD) der NMOSD hinweisen, gelten (nach Wingerchuk et al. 2015):

***Red flags Klinik und Labor:***

- progrediente, von Schüben unabhängige Verschlechterung (DD u. a. MS)
- sehr schneller Beginn der Schubsymptomatik (weniger als vier Stunden bis zum Maximum: DD z. B. spinale Ischämie), anhaltende Verschlechterung der Schubsymptomatik über mehr als vier Wochen (DD z. B. Sarkoidose, Tumoren)
- partielle transverse Myelitis, vor allem bei longitudinaler Ausdehnung von weniger als drei Wirbelkörpersegmenten (DD u. a. MS)

***Red flags Begleiterkrankungen:***

- vorbekannte Sarkoidose, Tumorleiden, chronische Infektionen (z. B. HIV, Lues), Kollagenosen (z. B. SLE, Sjögren-Syndrom)

***Red flags in der Bildgebung:***

- MS-typische Läsionen (u. a. *Dawson fingers* oder kortikale Läsionen)
- meningeale Kontrastmittelaufnahme (DD z. B. Sarkoidose, Meningeosis)
- Läsionen mit unveränderter Kontrastmittelaufnahme über einen Zeitraum von mehr als drei Monaten

## E.1.2 Schubtherapie

Die Schubtherapie der NMOSD lehnt sich grundsätzlich an die Therapieprinzipien der Schubtherapie der MS an. Zum Einsatz kommen die hochdosierte intravenöse Behandlung mit Glukokortikoiden und Aphereseverfahren (Plasmapherese/Immunkapseladsorption). Es gibt gute Evidenz, dass die frühe Behandlung eines NMOSD-Schubs entscheidend für das Therapieansprechen ist; bereits wenige Tage Verzögerung vermindern das therapeutische Ansprechen (Bonnan et al. 2018; Kleiter et al. 2016, 2018; Kümpfel et al. 2023).

**Empfehlung E7 (starker Konsens):** Die Therapie eines NMOSD-Schubs soll so früh wie möglich nach Schubbeginn erfolgen.

*Geprüft 2023*

Die Wirksamkeit einer hochdosierten intravenösen Steroidtherapie (an fünf aufeinanderfolgenden Tagen je 1.000 mg/d Methylprednisolon) konnte in mehreren Fallserien und Kohortenuntersuchungen gezeigt werden (Kleiter et al. 2016; Nakamura et al. 2010; Yamasaki et al. 2016). Daten zum Nutzen einer oralen Ausschleichphase mit Steroiden liegen nicht vor. Zur Rezidivprophylaxe ist es jedoch gängige Praxis, eine orale Ausschleichphase anzuschließen.

**Empfehlung E8 (starker Konsens):** Als Ersttherapie eines NMOSD-Schubs soll eine hochdosierte Glukokortikoidtherapie (1.000 mg/d Methylprednisolon über fünf Tage) erfolgen.

*Geprüft 2023*

**Empfehlung E9 (Konsens):** Der hochdosierten Glukokortikoidtherapie sollte sich eine orale Ausschleichphase anschließen.

*Geprüft 2023*

Eine Apheresetherapie *als Ersttherapie* ist insbesondere bei Betroffenen erfolgreich, die bereits bei früheren Erkrankungsschüben gut auf eine Plasmapherese/Immunadsorption angesprochen haben *oder* die eine Myelitis haben (Kleiter et al. 2016 und 2018).

**Empfehlung E10 (Konsens):** Bei gutem Ansprechen auf eine Apheresetherapie bei früheren Erkrankungsschüben soll die Plasmapherese/Immunadsorption als Ersttherapie eines Erkrankungsschubs erfolgen.

*Geprüft 2023*

**Empfehlung E11 (Konsens):** Auch bei einer Myelitis als Manifestation der NMOSD kann eine Plasmapherese/Immunadsorption als Ersttherapie des Schubs erwogen werden.

*Geprüft 2023*

Als Zweitlinientherapie bei nicht ausreichender Besserung oder weiterer Verschlechterung der neurologischen Symptomatik wird in der Regel eine Apheresetherapie (Plasmapherese oder Immunadsorption, fünf bis sieben Zyklen) durchgeführt. Die Wirksamkeit der Aphereseverfahren in der Behandlung von NMOSD-Schüben wurde in retrospektiven Fallserien und einer größeren Kohortenstudie gezeigt (Bonnan et al. 2009, 2015 und 2018; Merle et al. 2012; Kim et al. 2013; Lim et al. 2013; Abboud et al. 2016; Faissner et al. 2016; Kleiter 2016 und 2018; Batra et al. 2017; Srisupa-Olan et al. 2018; Siritho et al. 2021). Bisher konnte keine Überlegenheit für eines der beiden eingesetzten Aphereseverfahren gezeigt werden (Kleiter et al. 2018). Ein früher Beginn der Apheresetherapie ist mit einem besseren klinischen Ansprechen assoziiert; bereits wenige Tage Verzögerung in der Therapieeinleitung können das Therapieansprechen verringern (Bonnan et al. 2018; Kleiter et al. 2016 und 2018; Demuth et al. 2022).

**Empfehlung E12 (starker Konsens):** Bei nicht ausreichender Besserung der neurologischen Symptomatik soll sich der zweite Behandlungszyklus (Apheresetherapie) *ohne* Therapiepause an den ersten Behandlungszyklus anschließen.

*Geprüft 2023*

In einer Studie an 32 NMOSD-Patientinnen und Patienten mit einer Optikusneuritis zeigte sich, dass eine rasche sequenzielle Therapie mit Steroiden und sofort angeschlossener Plasmapherese einer alleinigen Glukokortikoidtherapie überlegen ist (Magana et al. 2011). Neben dem *sequenziellen* Einsatz gibt es auch Überlegungen und Daten aus einer Pilotstudie zur *parallelen* Therapie mit Steroiden und Plasmapherese (Bonnan et al. 2018; Songthammawat et al. 2020).

**Empfehlung E13 (starker Konsens):** Die Hinzunahme einer Apheresetherapie unter noch laufender Steroidtherapie sollte bei klinischer Verschlechterung erfolgen.

*Geprüft 2023*

### E.1.3 Langzeittherapie

#### E.1.3.1 Therapieentscheidungen bei NMOSD (s. Abbildung E2)

Die NMOSD geht in der Regel mit wiederholten und oft schweren Erkrankungsschüben einher. Es kann dadurch zu einer raschen Akkumulation einer relevanten Behinderung kommen mit Erblindung und/oder Rollstuhlpflichtigkeit unabhängig von

Antikörperstatus und Titer (Jarius et al. 2012; Kleiter et al. 2016). Daher ist neben der intensiven Schubtherapie die Prävention neuer Schubereignisse sehr wichtig (siehe Abbildung E2). Monophasische Verläufe sind bei der NMOSD selten, und bei Diagnosestellung einer NMOSD besteht ein Risiko für weitere Schübe. Auch Patientinnen und Patienten mit spätem Erkrankungsbeginn (*late onset* > 50 Jahre und *very late onset* > 70 Jahre) können einen schweren Verlauf aufweisen (Collongues et al. 2014; Seok et al. 2017; Carnero Contentti et al. 2020; Nakahara et al. 2021) und zeigen eine schlechtere Remission nach Schüben (Kleiter et al. 2016) – auch dies gilt für AQP4-IgG positive und negative NMOSD (Demuth et al. 2022).

**Empfehlung E14 (starker Konsens):** Da die NMOSD in der Regel mit wiederholten und oft schweren Erkrankungsschüben einhergeht, soll eine Immuntherapie bei sicherer Diagnose einer AQP4-IgG positiven NMOSD *bereits nach dem ersten Schub* begonnen werden.

Geprüft 2023

**Empfehlung E15 (starker Konsens):** Bei sicherer Diagnose einer seronegativen NMOSD<sup>67</sup> sollte eine Immuntherapie begonnen werden.

Geprüft 2023

Da je nach Immuntherapie mit einer Wirklatenz von bis zu einigen Monaten zu rechnen ist, wird in der Anfangsphase eine orale Steroidtherapie empfohlen.

**Empfehlung E16 (starker Konsens):** Bei Diagnosestellung und Initiierung einer Immuntherapie sowie nach erneuten Erkrankungsschüben und nachfolgenden Therapiewechseln sollten überlappend orale Steroide in absteigender Dosierung über bis zu drei bis sechs Monate zusätzlich gegeben werden, um weitere Schübe zu verhindern (z. B. im 1. Monat Prednisolon 20–30 mg/d, 2.–3. Monat 10–20 mg/d).

Modifiziert 2023

Bis 2019 basierten die Empfehlungen zur Behandlung der NMOSD auf prospektiven und retrospektiven Fallserien, Expertenmeinung sowie Fallberichten und schlossen in der Regel AQP4-IgG-positive und -negative Patientinnen und Patienten ein. In den letzten 15 Jahren wurde neben Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil (MMF) vor allem der

<sup>67</sup> entsprechend den IPND-Kriterien (Wingerchuk et al. 2015): AQP4-IgG und MOG-IgG negativ.

monoklonale Anti-CD20-Antikörper Rituximab zunehmend angewendet, sodass hierfür viel Erfahrung auch in der Langzeittherapie besteht. Auswertungen des deutschlandweiten NMOSD-Registers der Neuromyelitis-optica-Studiengruppe (NEMOS) zeigten dabei positive Effekte von Rituximab und Azathioprin auf den Erkrankungsverlauf der NMOSD (Stellmann et al. 2017), und auch für MMF liegen Daten vor (Huang et al. 2018; Giovanelli et al. 2021; Wang et al. 2021c).

Außerdem gibt es Fallserien, retrospektive Studien und eine offene randomisierte Phase II Studie (Vergleichsstudie mit Azathioprin) zum Einsatz des gegen den Interleukin-6 Rezeptor (IL6R) gerichteten monoklonalen Antikörpers Tocilizumab in der Therapie der therapierefraktären oder hochaktiven NMOSD (Araki et al. 2014; Zhang et al. 2020; Ringelstein et al. 2021), die eine Schubratenreduktion gezeigt haben, sodass Tocilizumab in den letzten Jahren zunehmend bei der NMOSD eingesetzt wurde.

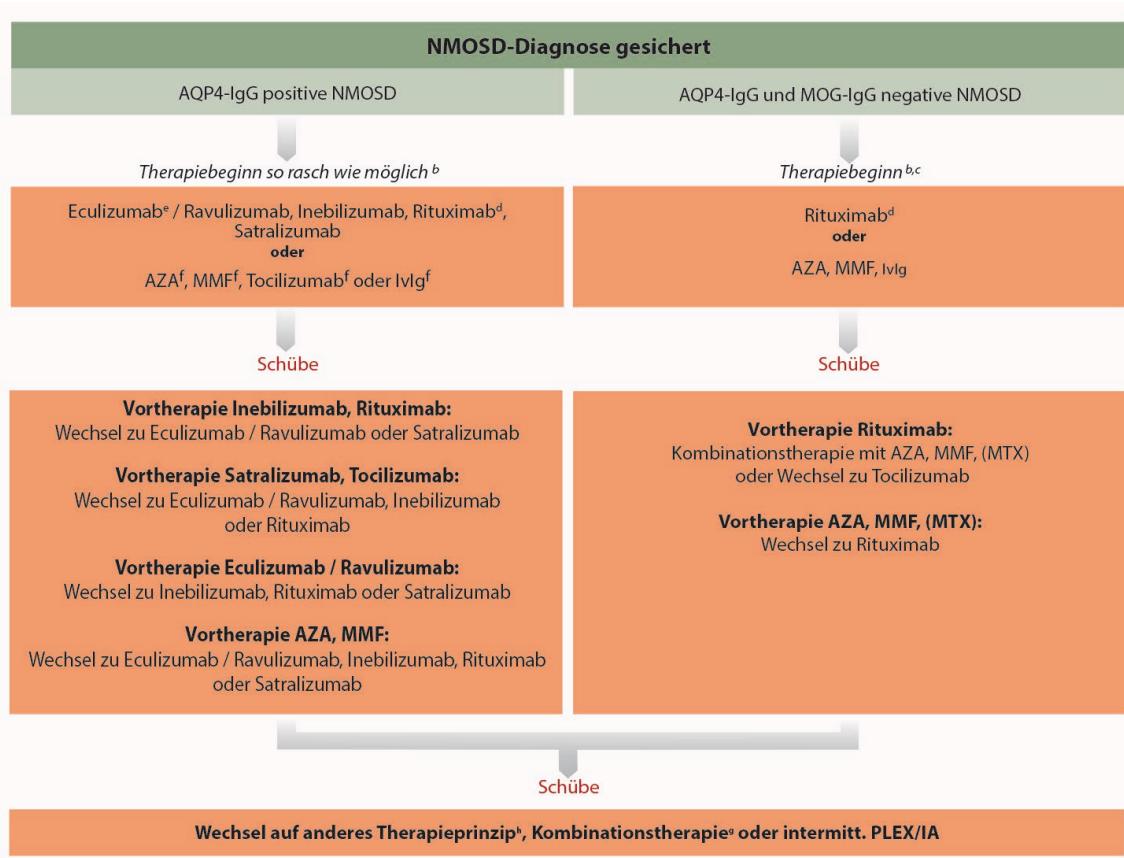
Diese Therapien (Rituximab, Azathioprin, MMF und Tocilizumab) sind jedoch alle *off-label*, und es liegen zu diesen Medikamenten im direkten Vergleich der Wirksamkeit untereinander keine Daten aus randomisiert-doppelblinden Studien vor.

2019/2020 wurden nun erstmals vier kontrollierte randomisierte doppelblinde Multizenter-Studien publiziert, in denen die drei neuen monoklonalen Antikörper Eculizumab (ein Komplementinhibitor), Inebilizumab (MEDI-551; ein gegen CD-19 gerichteter B-Zell-depletierender Antikörper) und Satralizumab (SA 237; ein weiterentwickelter Antikörper gegen den Interleukin-6-Rezeptor) als Mono- oder Add-on-Therapie zu einer bestehenden Immunsuppression (siehe Tabelle E1) gegen Plazebo verglichen worden sind (Cree et al. 2019; Pittock et al. 2019; Traboulsee et al. 2020; Yamamura et al. 2019). Die Einschlusskriterien und Studiendesigns waren dabei leicht unterschiedlich (siehe Tabelle E1), und es wurden entweder ausschließlich oder überwiegend AQP4-IgG-positive Betroffene rekrutiert. Die Patientinnen und Patienten mussten in allen Studien Krankheitsaktivität in Form von Schüben in den zwei Jahren vor Studieneinschluss aufweisen. Zudem wurden 2020 die Ergebnisse einer kleinen kontrollierten und randomisierten Studie aus Japan publiziert, bei der Rituximab gegen Plazebo bei AQP4-IgG-positiven NMOSD Patienten untersucht wurde (Tahara et al. 2020).

In allen Studien wurde der primäre Endpunkt erreicht, und in Deutschland wurde im August 2019 Eculizumab als erste Therapie zur Behandlung der AQP4-IgG-positiven NMOSD mit schubförmigem Krankheitsverlauf (= ab dem zweiten Schub) als Mono- oder Add-on Therapie zugelassen. Im Juni 2021 wurde Satralizumab für die Behandlung der AQP4-IgG positiven NMOSD als Mono- oder Add-on Therapie ab einem Alter von 12 Jahren von der EMA zugelassen. In den USA und Japan steht Inebilizumab seit 2020 bzw. 2021 als Monotherapie zur Behandlung der AQP4-IgG positiven NMOSD zur Verfügung, und im Mai 2022 erhielt Inebilizumab hierfür von der EMA ebenfalls die Zulassung. Beide Therapien können bei Diagnosestellung nach dem ersten Erkrankungsschub eingesetzt

werden. Zudem wurde im Juni 2020 in Japan Rituximab für die Therapie der NMOSD zugelassen.

**Abbildung E2: NMOSD-Langzeittherapie<sup>a</sup>**



<sup>a</sup> Nur Eculizumab / Ravulizumab, Inebilizumab und Satralizumab haben eine Zulassung. Bei der Wahl der Therapie Empfehlungen E17 und E18 beachten.

<sup>b</sup> bei Beginn oder Wechsel einer Immuntherapie überlappend orale Steroide über bis zu 3-6 Monate (Empfehlung E16)

<sup>c</sup> Therapiebeginn insbesondere bei initial schwerem erstem Schub (LETM, schwere ON)

<sup>d</sup> Bei Kinderwunsch Rituximab bevorzugen.

<sup>e</sup> zugelassen ab dem zweiten Schub

<sup>f</sup> Bei stabil eingestellter/m Patientin/en fortführen. Bei Komorbiditäten oder Kontraindikationen für Eculizumab / Ravulizumab, Inebilizumab, Rituximab, Satralizumab.

<sup>g</sup> Zu Rituximab, Satralizumab und Eculizumab / Ravulizumab können klassische Immunsuppressiva (Azathioprin / MMF) add-on gegeben werden.

<sup>h</sup> Es liegen nur wenig Erfahrungen zu mehrfachen Therapiewechseln vor. Daher können keine eindeutigen Empfehlungen zu Therapiesequenzen ausgesprochen werden.

Empfehlungen zum Einsatz der neuen Therapien bei der AQP4-IgG positiven NMOSD und allgemein zum Einsatz aller Therapien bei der NMOSD wurden kürzlich von Expertengruppen vorgestellt und publiziert (Paul et al. 2023; Kümpfel et al. 2023).

Direkte Vergleichsstudien zwischen den Medikamenten liegen nicht vor, und die Erfahrungen mit diesen Medikamenten vor allem in der Erstlinientherapie sind noch begrenzt. Eine Netzwerk-Metaanalyse aus den Daten der Zulassungsstudien für Eculizumab, Satalizumab und Inebilizumab ergab, dass Eculizumab die höchste Wirksamkeit bezüglich der Schubratenreduktion aufweist (Wingerchuk et al. 2021).

Aufgrund der Wirkmechanismen und der Daten aus den Studien ist wahrscheinlich von einer unterschiedlichen Dauer bis zum Wirkeintritt auszugehen, dieser ist für Eculizumab und Ravulizumab sehr rasch, für anti- CD19/20 gerichtete Therapien als rasch und für anti-IL6R gerichtete Therapien als etwas verzögert anzunehmen. Bei einer immunsuppressiven Therapie mit Azathioprin kann hingegen die Wirklatenz bis zu sechs Monaten betragen.

Die Langzeiterfahrungen zu allen neuen Medikamenten aus den Studien zur NMOSD sind noch begrenzt, es liegen aber inzwischen Daten aus den offenen Verlängerungsstudien vor (s. u.).

Mögliche zusätzliche Effekte auf begleitende Autoimmunerkrankungen, die bei der NMOSD häufig vorkommen, sind in den Studien nicht ausreichend untersucht. Für Kollagenosen sind positive Effekte am ehesten durch anti-CD20 gerichtete Therapien anzunehmen, da hierfür Daten aus der Rheumatologie vorliegen. Ebenso liegen kaum Daten zu Therapiewechseln bzw. Therapiesequenzen vor, insbesondere im Kontext von Nebenwirkungen oder bei nicht ausreichender Effektivität unter einer der Therapien. Eine zusätzliche immunsuppressive Therapie ergab in den Zulassungsstudien zu Eculizumab und Satalizumab keine Hinweise auf stärkere Therapieeffekte.

Daten zur Behandlung der seronegativen NMOSD sind nur eingeschränkt vorhanden, und für diese Patientinnen und Patienten steht weiterhin keine zugelassene Therapie zur Verfügung.

Untersuchungen zum Einsatz der Medikamente vor bzw. während der Schwangerschaft liegen ebenfalls nur begrenzt vor (siehe E.1.4.2).

Inwieweit notwendige Impfungen vor Beginn einer Therapie oder erst unter Therapie erfolgen sollen (für Eculizumab / Ravulizumab ist eine Meningokokkenimpfung notwendig), ist u. a. von der Krankheitsaktivität abhängig und muss individuell entschieden werden.

**Empfehlung E17 (starker Konsens):** Bei der Auswahl der Immuntherapie der NMOSD sollen folgende Faktoren berücksichtigt werden:

- AQP4-IgG-Antikörperstatus
- Krankheitsaktivität einschließlich Schweregrad und Remission früherer Schübe
- Kombinationsmöglichkeit mit anderen Immuntherapien/Immunsuppressiva

*Geprüft 2023*

**Empfehlung E18 (starker Konsens):** Weitere Faktoren, die in die Therapieentscheidung einfließen sollten, sind (in alphabetischer Reihenfolge):

- Alter
- Art der Applikation/*Compliance*
- Begleiterkrankungen
- Familienplanung
- Impfwillen/Notwendigkeit von Impfungen
- Langzeiterfahrungen
- Wunsch der Patientin/des Patienten
- sozioökonomische Aspekte
- Verträglichkeit und Nebenwirkungen
- Vortherapien
- Wirkeintritt und Wirkdauer
- Wirkmechanismus

*Geprüft 2023*

**Empfehlung E19 (Konsens):** Patientinnen und Patienten mit NMOSD, die einen stabilen Erkrankungsverlauf und gute Verträglichkeit unter einer Off-label-Therapie aufweisen, sollten nicht umgestellt werden.

*Geprüft 2023*

**Empfehlung E20 (starker Konsens):** Für die Erstlinientherapie der AQP4-IgG-positiven NMOSD sollen (in alphabetische Reihung) Eculizumab<sup>68</sup>, Inebilizumab, Ravulizumab, Rituximab<sup>69</sup> oder Satralizumab eingesetzt werden.

*Modifiziert 2023*

In Bezug auf die NMOSD ist eine Monotherapie mit einem monoklonalen Antikörper anzustreben; von einer Kombination mit einem Immunsuppressivum ist kein therapeutischer Zugewinn zu erwarten. Eine solche Kombination kann aber bei begleitenden Autoimmunerkrankungen sinnvoll und notwendig sein.

Bei Beginn einer Off-label Immuntherapie soll die Patientin bzw. der Patient schriftlich darüber aufgeklärt werden, dass keine Zulassung für den Einsatz dieser Therapie besteht.

**Empfehlung E21 (starker Konsens):** Kann bei einer AQP4-IgG-seropositiven oder -seronegativen NMOSD eine Therapie wegen Nebenwirkungen / Unverträglichkeiten nicht fortgesetzt werden, soll ein Therapiewechsel erfolgen. Nebenwirkungen, die zur Therapieumstellung führen, sollten in der Regel abgeklungen sein, bevor eine Folgetherapie eingeleitet wird.

*Geprüft 2023*

**Empfehlung E22 (starker Konsens):** Bei Krankheitsaktivität unter Vortherapie soll unter Berücksichtigung individueller Risikofaktoren (siehe E17 und E18) ein Therapiewechsel erfolgen. Bei Therapieumstellungen soll die Möglichkeit additiver therapeutischer Risiken durch sequenzielle Immuntherapien berücksichtigt werden und in jede Therapieentscheidung einfließen.

*Geprüft 2023*

**Empfehlung E23 (starker Konsens):** Bei AQP4-IgG- und MOG-IgG<sup>70</sup>-negativer NMOSD

<sup>68</sup> ab dem zweiten Schub

<sup>69</sup> Off-label Use

<sup>70</sup> siehe Kapitel E.2.2

- sollte bei schwerem ersten Erkrankungsschub eine Therapie mit Rituximab<sup>71</sup> erfolgen.
- sollte bei Krankheitsaktivität unter Vortherapie mit Azathioprin<sup>71</sup> oder Mycophenolat Mofetil<sup>68</sup> eine Umstellung auf Rituximab<sup>71</sup> erfolgen.
- kann bei Krankheitsaktivität unter Vortherapie mit Rituximab<sup>71</sup> eine Kombinationstherapie mit einem klassischen Immunsuppressivum<sup>71</sup> erfolgen oder eine Umstellung auf Tocilizumab<sup>71</sup> erwogen werden.

*Geprüft 2023*

### E.1.3.2 Komplement-Inhibitoren: Eculizumab und Ravulizumab

#### Wirkmechanismus und Anwendung

Eculizumab (Soliris®) ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der an das humane Komplementprotein C5 bindet und die Aktivierung des terminalen Komplements hemmt. Eculizumab wurde initial zur Behandlung der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) zugelassen; Nachzulassungen erfolgten für das atypische hämolytisch-urämische Syndrom (aHUS) und die Behandlung der therapierefraktären generalisierten Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper-positiven Myasthenia gravis. Im Juli 2019 wurde Eculizumab schließlich zur Behandlung der AQP4-IgG-positiven NMOSD mit *schubförmigem* Krankheitsverlauf (also ab dem zweiten Erkrankungsschub) zugelassen. Eculizumab wird als intravenöse Infusion verabreicht, beginnend mit einer vierwöchigen Induktionsphase (900 mg Eculizumab einmal wöchentlich), an die sich die Erhaltungsphase (1.200 mg Eculizumab in Woche 5 und dann alle 14 ± 2 Tage) anschließt. Eine Prämedikation ist nicht notwendig.

Ravulizumab (Ultomiris®) ist als sogenannter Recycling-Antikörper eine Weiterentwicklung von Eculizumab und hat eine viermal längere Halbwertszeit. Daher muss Ravulizumab nach einer Initialdosierung in Woche 0 und 2 in der Erhaltungstherapie nur alle acht Wochen infundiert werden, um das Komplementsystem vollständig zu hemmen. Die Dosis ist dabei körperfugewichtsadaptiert. Ravulizumab ist wie Eculizumab zur Behandlung des aHUS, der PNH und der Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper-positiven Myasthenia gravis zugelassen, und die Zulassung wurde im Juni 2023 von der EMA auf die Behandlung der AQP4-IgG positiven NMOSD erweitert.

Die Behandelten müssen mindestens zwei Wochen vor der ersten Verabreichung von Eculizumab bzw. Ravulizumab gegen Meningokokken geimpft worden sein. Alternativ, z. B. wenn ein sofortiger Behandlungsbeginn notwendig ist (z.B. nach einem Schubereignis), muss eine Antibiotikaphylaxe gestartet und bis zwei Wochen nach der ersten Impfung fortgeführt werden.

<sup>71</sup> Off-label Use

## Wirksamkeit

Für Eculizumab liegen publizierte Daten aus einer offenen Phase II Studie (Pittock et al. 2013) und einer plazebokontrollierten randomisierten Phase III Studie (Pittock et al. 2018) vor, die beide positive Effekte auf den Erkrankungsverlauf bei Patientinnen und Patienten mit hochaktiver, AQP4-IgG-positiver NMOSD gezeigt haben.

In der Phase III Studie wurde Eculizumab (2 : 1 Eculizumab versus Plazebo) verblindet bei AQP4-IgG-positiven Personen 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 Patientinnen und Patienten erhielten keine zusätzliche Immuntherapie, die anderen hatten zusätzlich verschiedene immunsuppressive Therapien (v. a. Azathioprin, MMF +/– orale Steroide). 32 % der Teilnehmerinnen und Teilnehmer waren zuvor (letzte Behandlung mehr als drei Monate zurückliegend) mit Rituximab therapiert worden. Die verblindete Phase wurde fortgeführt, bis 23 Schübe aufgetreten waren (*Time-to-event-Design*), gefolgt von einer offenen Extensionsphase. In der verblindeten Phase führte die Behandlung mit Eculizumab zu einer hoch signifikanten Reduktion des Risikos, einen Schub zu erleiden: Nur drei von 96 Behandelten der Eculizumab-Gruppe (3 %, alle mit immunsuppressiver Begleittherapie) entwickelten einen Schub gegenüber 20 von 47 (43 %) Personen der Plazebogruppe ( $p < 0,001$ ). Es trat kein Fall einer Meningokokkensepsis auf (eine Meningokokkenimpfung war obligat). Ein Patient, der Eculizumab zusammen mit Azathioprin erhielt, verstorb an einem pulmonalen Empyem.

Daten aus der offenen Verlängerungsstudie (Median 133 Wochen) ergaben eine anhaltende Effektivität bei gleichbleibenden Nebenwirkungsprofil (Placae et al. 2021; Wingerchuk et al. 2021). Auch die Subgruppe der Patientinnen und Patienten, die mit Eculizumab als Monotherapie behandelt wurden ( $n=33$ ), war weiterhin stabil (Pittock et al. 2022).

In der Phase II Studie traten nach Beenden der Therapie mit Eculizumab bei den Patientinnen und Patienten wieder vermehrt Schübe auf (Pittock et al. 2013). Daten zum Beenden einer zusätzlichen immunsuppressiven Therapie unter Eculizumab liegen begrenzt aus der offenen Extensionsstudie vor und zeigten bei den 44 (37%) Behandelten, die eine zusätzliche immunsuppressive Therapie beendeten, kein erneutes Auftreten von Krankheitsaktivität (Wingerchuk et al. 2021).

Ravulizumab wurde in einer offenen Phase III Studie (CHAMPION-NMOSD Studie) geprüft und zeigte dabei positive Ergebnisse. In dieser Studie wurde Ravulizumab mit dem Plazebo-Arm der oben genannten Eculizumab-(PREVENT) Studie verglichen: keiner der 58 mit Ravulizumab behandelten Betroffenen hatte während der Studie einen Schub (medianer Beobachtungszeit 74 Wochen) (Pittock et al. 2023).

## Nebenwirkungen und Risiken

Akute Infusionsnebenwirkungen einschl. Anaphylaxie können auftreten, sind aber selten. Eine häufige Nebenwirkung ist das Auftreten von Kopfschmerzen. In den Studien wurden häufig Infektionen der oberen Atemwege beobachtet. Wichtigstes Risiko ist das Auftreten von schweren Infektionen, insbesondere durch bekapselte Bakterien, wie z. B. Neisseria meningitidis und Neisseria gonorrhoeae. Es wurde über Fälle von schwerwiegenden bzw. tödlich verlaufenden Meningokokken- sowie Aspergillus- und anderen Infektionen bei mit Eculizumab Behandelten mit aHUS, PNH und auch NMOSD (Socie et al. 2019; Ringelstein et al. 2022) berichtet. Eine erfolgte Impfung schließt dabei eine nachfolgende Meningokokkeninfektion nicht aus.

## Adhärenz/Akzeptanz/Persistenz

Eindeutige Aussagen zur Frage der Akzeptanz und Adhärenz können nur begrenzt gemacht werden. In der Phase III Studie mit Eculizumab beendeten 17 % (n = 16) der Behandelten im Eculizumab-Arm und 6 % (n = 3) im Plazeboarm (entspricht 9,3 versus 5,6 Personen pro 100 Therapiejahre) vorzeitig die Studie. In der offenen Verlängerungsstudie beendeten insgesamt 14 von 119 Personen die Teilnahme (Wingerchuk et al. 2021). In der Phase III Studie mit Ravulizumab beendeten 2 Behandelte (3%) vorzeitig die Studie aufgrund von Nebenwirkungen.

Weitere Analysen zur Therapieadhärenz außerhalb von Studien liegen bisher nicht vor. In Hinblick auf die Akzeptanz der Therapie bei Patientinnen und Patienten und behandelnden Neurologinnen und Neurologen spielen vor allem die aufwendige Gabe von Eculizumab (Infusionen alle zwei Wochen) und die extrem hohen Therapiekosten (Jahrestherapiekosten Eculizumab > 500.000 Euro) eine Rolle.

### E.1.3.3 Inebilizumab

#### Wirkmechanismus und Anwendung

Inebilizumab (Uplizna®) ist ein humanisierter monoklonaler anti-CD19-Antikörper, der gegen CD19+ Zellen gerichtet ist und zu einer Depletion dieser Zellen führt.

Inebilizumab wird initial zweimal in einem Abstand von zwei Wochen und dann alle sechs Monate wiederholt intravenös gegeben; die Dosis beträgt jeweils 300 mg. Vor jeder Infusion ist die Gabe einer Prämedikation (Kortikosteroid, Antihistaminikum und ein Antiphlogistikum) erforderlich, um infusionsbedingte Nebenwirkungen zu minimieren. Vier Wochen nach Induktion mit Inebilizumab zeigt sich eine signifikante Depletion der zirkulierenden B-Zellen im Blut mit Reduktion unter 10% des Ausgangswertes bei Baseline. Die genaue Zeit bis zum vollen Wirkungseintritt hinsichtlich Verhinderung von Schüben bei der NMOSD ist nicht bekannt, entsprechend den Studiendaten nimmt der Effekt im Verlauf der Behandlung eher zu, da Schübe eher in der Anfangsphase (erste 12 Monate) der Behandlung auftraten (Cree et al 2019; Rensel et al. 2022).

## Wirksamkeit

Es liegen publizierte Daten aus einer plazebokontrollierten randomisierten PhasenIII Studie (Cree et al. 2019) und deren offenen Verlängerungsstudie (Rensel et al. 2022) vor, die anhaltend positive Effekte auf den Erkrankungsverlauf bei Patientinnen und Patienten mit AQP4-IgG positiver NMOSD gezeigt haben.

In die Phase III Studie wurden 231 Erwachsenen (3 : 1 Randomisierung, Inebilizumab: 175 Behandelte, EDSS ≤ 8.0) mit mindestens einem Schub im Vorjahr oder zwei Schüben in den letzten zwei Jahren vor Studienbeginn eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten waren überwiegend AQP4-IgG-seropositive (n=213, 93%). Inebilizumab wurde in der Studie als strikte Monotherapie eingesetzt, wobei die meisten an der Studie teilnehmenden Personen (ca. 68%) zuvor bereits immunsuppressiv behandelt worden waren. Zu Beginn erhielten alle Behandelten oral Steroide (Dosis 20mg/d), welche bis Tag 21 nach der ersten Infusion ausgeschlichen wurden. Initial war die verblindete Phase bis zum Auftreten von 67 Schüben vorgesehen (*Time-to-event-Design*), gefolgt von einer offenen Extensionsphase. Die verblindete Studienphase wurde allerdings aufgrund der Überlegenheit von Inebilizumab vorzeitig nach 43 Schüben (bis 197 Tage) beendet, und alle Teilnehmenden erhielten anschließend in einem offenen Design Inebilizumab.

Es zeigten sich signifikant weniger Schübe unter Inebilizumab. Nur 21/174 (12%) der mit Inebilizumab Behandelten hatten einen Schub im Vergleich zu 22/56 (39 %) Personen der Plazebogruppe. Die Effekte waren stärker ausgeprägt, wenn man nur die AQP4-IgG positiven Patientinnen und Patienten betrachtete: Schübe bei 11% in der Inebilizumabgruppe vs. 42% in der Plazebogruppe (Cree et al. 2019). Es zeigte sich zudem ein signifikanter Effekt zugunsten Inebilizumab auf die Behinderungsprogression gemessen mit dem EDSS (Maignier et al. 2021). Die positiven Therapieeffekte hielten auch in der offenen Verlängerungsstudie (75 Behandelte, Median 4,5 Jahre Behandlung) an (Rensel et al. 2022).

## Nebenwirkungen und Risiken

Akute Infusionsnebenwirkungen - in seltenen Fällen schwer - können auftreten und wurden am häufigsten bei der ersten Infusion beobachtet. Daneben traten Infektionen, v. a. Harnwegsinfekte oder bronchopulmonale Infekte, als häufige Nebenwirkung auf, wobei diese in der Langzeitbeobachtung (75 Behandelte über mehr als vier Jahre) nicht häufiger und auch nicht schwerer wurden (Rensel et al. 2022).

Opportunistische Infektionen oder eine PML wurden bislang nicht beobachtet. In der Zulassungsstudie wurden allerdings zwei Todesfälle berichtet: ein/e Patient/in verstarb nach erster und einmaliger Infusion von Inebilizumab 300 mg im Kontext einer schubbedingten Ateminsuffizienz und Pneumonie; die/der zweite Patient/in entwickelte neue neurologische Symptome und eine unklare neue große zerebrale Läsion an Tag 9 nach der dritten Gabe von Inebilizumab, die nicht endgültig eingeordnet werden konnte. Differentialdiagnostisch wurde auch eine PML in Betracht gezogen.

An Laborveränderungen wurden häufig Lympho- und Granulozytopenien beobachtet. Im Verlauf der Therapie kam es in der Studie, einschließlich der offenen Extensionsstudie, zu einem Abfall der Serum- Immunglobulinwerte, eine klare Assoziation mit schweren Infektionen konnte bislang nicht beobachtet werden (Rensel et al. 2022). Unter langjähriger Therapie ist aufgrund des Wirkmechanismus aber auch mit Hypogammaglobulinämien zu rechnen, die mit vermehrten Infektionen einhergehen und ggf. mit Immunglobulinen substituiert werden müssen.

#### **Adhärenz/Akzeptanz/Persistenz**

Eindeutige Aussagen zur Frage der Akzeptanz und Adhärenz können bisher nur begrenzt gemacht werden. In der Phase III Studie beendeten fünf (von 175) Personen im Inebilizumab-Arm und zwei (von 56) Personen im Plazeboarm vorzeitig die Studie. Weitere Analysen zur Therapieadhärenz außerhalb von Studien liegen bisher nicht vor.

### **E.1.3.4 Rituximab**

#### **Wirkmechanismus und Anwendung**

Rituximab ist ein chimärer monoklonaler Antikörper, der zur Depletion zirkulierender CD20+ Zellen führt. Neben dem Originator MabThera® stehen inzwischen mehrere Biosimilars zur Verfügung; Äquivalenzstudien zu den einzelnen Präparaten in der Indikation NMOSD gibt es nicht.

Zwei Therapieschemata sind gebräuchlich. Häufiger als das onkologische Dosierungsschema (Induktion mit 375 mg/m<sup>2</sup> KOF Rituximab i. v. in Woche 0, 1, 2, und 3) wird inzwischen das rheumatologische Schema eingesetzt (Induktion mit je 1.000 mg i. v. in Woche 0 und 2). Zur Vermeidung von infusionsbedingten Nebenwirkungen wird vor jeder Infusion eine Prämedikation (Antipyretikum, Antihistaminikum und Prednisolon) verabreicht.

Nach Induktion mit Rituximab ist mit einem raschen Wirkungseintritt hinsichtlich der B-Zell Depletion zu rechnen, dennoch ist die Zeit bis zum vollen Wirkungseintritt bezüglich der Verhinderung von Schüben bei der NMOSD nicht bekannt. In der Anfangsphase einer Rituximabtherapie sind Schübe beschrieben, die möglicherweise durch eine überlappende orale Steroidtherapie vermieden werden können (Perumal et al. 2015; Collongues et al. 2016; Maillart et al. 2018; Shi et al. 2021).

Nach der Induktion wird die Gabe von Rituximab entweder fix alle sechs Monate oder nach Wiederauftreten von CD19/CD20 positiven Zellen im peripheren Blut wiederholt (jeweils einmal 500–1.000 mg oder 375 mg/m<sup>2</sup> KOF), wobei es zur Intervalldauer und auch zu den Dosierungen keine kontrollierten Studien gibt. Ob im Langzeitverlauf auch niedrigere Dosen von Rituximab wirksam sind, ist ebenfalls noch nicht ausreichend untersucht.

## Wirksamkeit

Seit 2005 konnten mehrere Fallserien, retrospektive Analysen und offene prospektive Kohortenstudien eine Reduktion der Schubrate durch Rituximab bei NMOSD belegen (Mealy et al. 2014; Damato et al. 2016; Nikoo et al. 2017; Stellmann et al. 2017; Cabre et al. 2018).

Dies wird auch durch Metaanalysen zur Behandlung mit Rituximab bei NMOSD gestützt (Damato et al. 2016; Wang et al. 2021b), in die bis zu 29 Studien mit 732 Behandelten eingeschlossen wurden. Dabei führte die Rituximab-Behandlung zu einer Reduktion der mittleren jährlichen Schubrate um 0,79 und zu einer signifikanten Verbesserung des mittleren EDSS um 0,64 (Wang et al. 2021b). In der Mehrzahl dieser Studien erhielten die Patientinnen und Patienten Rituximab erst als Second-Line-Therapie, und sie waren häufig mit einer oder mehreren Therapien vorbehandelt.

Eine rezente randomisierte und doppelblinde plazebokontrollierte Studie aus Japan mit 38 AQP4-IgG-positiven Patientinnen und Patienten ergab keine Schübe bei den mit Rituximab Behandelten im Vergleich zur Plazebogruppe und somit einen deutlich positiven Therapieeffekt durch Rituximab (Tahara et al. 2020). In der offenen Verlängerungsstudie hielten die positiven Effekte von Rituximab weiter an; nur bei zwei von 33 Behandelten kam es zu Schüben. Es wurden im Median drei Rituximabinfusionen verabreicht mit einem mittleren Intervall von 9,5 Monaten gesteuert durch ein Monitoring der Repopulation CD20 positiver B-Zellen (Tahara et al. 2022).

Es liegen retrospektive Fallserien und Beobachtungsstudien vor, die anhaltende Therapieeffekte und ein bislang günstiges Nebenwirkungsprofil bei Langzeittherapie mit Rituximab von bis zu zehn Jahren mit anhaltender B-Zell-Depletion bei NMOSD und bei Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis zeigen (Pellkofer et al. 2011; Kim et al. 2013; van Vollenhofen et al. 2015).

Randomisierte und verblindete Vergleichsstudien zwischen Rituximab und anderen bei der NMOSD angewendeten Substanzen gibt es nicht, allerdings eine randomisierte offene prospektive Vergleichsstudie zwischen Rituximab und Azathioprin, die eine Überlegenheit von Rituximab nach einem Jahr gezeigt hat (Nikoo et al. 2017). Retrospektive Fallserien und Beobachtungen weisen ebenfalls auf eine überlegene Wirksamkeit von Rituximab gegenüber anderen Immuntherapeutika hin (z. B. Jeong et al. 2016; Poupart et al. 2020).

## Nebenwirkungen und Risiken

Neben den häufigen, selten auch schweren infusionsassoziierten Nebenwirkungen sind Infektionen, v. a. Harnwegsinfekte oder bronchopulmonale Infekte, als häufig beschrieben (Vollmer et al. 2020; Wang et al. 2021a). Im Verlauf einer langjährigen Therapie kann eine Hypogammaglobulinämie auftreten, die mit vermehrten und z. T. schweren Infektionen einhergehen kann und ggf. mit Immunglobulinen substituiert

werden muss (Besada et al. 2014; van Vollenhoven et al. 2015; Barmettler et al. 2018; Marcinnò et al. 2018; Avouac et al. 2021). Selten kann es zu anhaltenden Leukopenien mit Neutropenien (*late-onset neutropenia LON*) (Plate et al. 2014) kommen; auch langanhaltende (über Jahre) B-Zell Depletionen schon nach einzelnen Gaben von Rituximab sind beschrieben (Sechi et al. 2021). Mehrere Fälle mit einem assoziierten posterioren reversiblen Enzephalopathiesyndrom (PRES) sind beschrieben (z. B. 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 Behandelten mit NMOSD unter Monotherapie mit Rituximab.

#### **Adhärenz/Akzeptanz/Persistenz**

Kontrollierte Studien zur Adhärenz, Akzeptanz und Persistenz von Rituximab bei NMOSD liegen nicht vor.

### **E.1.3.5 Satralizumab**

#### **Wirkmechanismus und Anwendung**

Satralizumab (Enspryng®) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen den Interleukin-6-Rezeptor und unterscheidet sich von Tocilizumab durch veränderte Eigenschaften im intrazellulären „Antikörper-Recycling“, wodurch Satralizumab eine verlängerte Halbwertszeit hat. Durch Satralizumab werden IL6-vermittelte Entzündungskaskaden blockiert und u.a die Differenzierung von B-Zellen in Antikörperproduzierende Plasmablasten vermindert.

Satralizumab ist als subcutane (s.c.) Injektion seit Juni 2021 für die AQP4-IgG positive NMOSD ab einem Alter von 12 Jahren zugelassen und kann mit oder ohne begleitende immunsuppressive Therapie eingesetzt werden. Nach einer Aufdosierungsphase (Woche 0, 2 und 4) wird Satralizumab einmal alle vier Wochen durch geschultes Personal oder selbstständig durch die Patientinnen bzw. Patienten s. c. verabreicht (jeweils 120 mg). Mit einem Wirkungseintritt ist nach acht bis 12 Wochen zu rechnen.

#### **Wirksamkeit**

Zwei Phase III Studie haben eine signifikante Reduktion des Schubrisikos für NMOSD Betroffene durch Satralizumab gezeigt. In einer Studie wurde Satralizumab dabei als Monotherapie eingesetzt und mit Placebo verglichen (SAkuraStar, Traboulsee et al. 2020) und in einer weiteren Studie (SAkuraSky) wurde Satralizumab in Kombination mit einer bestehenden immunsuppressiven Therapie verabreicht (Yamamura et al. 2019). In die Studien wurden AQP4-IgG positive und -negative Betroffene mit NMOSD ab einem Alter von 18 (SAkuraStar) bzw. 12 (SAkuraSky) bis 74 Jahren eingeschlossen.

In der Phase III Studie mit Monotherapie wurde Satalizumab 2 : 1 gegen Plazebo verblindet bei Patientinnen und Patienten (n = 95) mit mind. einem Schub in den letzten zwölf Monaten gegeben. 31 (32,6%) Personen waren AQP4-IgG negativ. 88% der Teilnehmenden hatten zuvor eine immunsuppressive Therapie, 13% eine B-Zell-gerichtete Therapie. Die verblindete Phase endete nach 44 Schüben bzw. 1,5 Jahre nach Randomisierung der/des letzten Patientin bzw. Patienten (*Time-to-event-Design*), gefolgt von einer offenen Extensionsphase. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 92,3 Wochen für Patientinnen und Patienten, die Satalizumab erhalten haben und 54,6 Wochen für die Plazebo-behandelten Personen. Insgesamt wurden 35 Schübe beobachtet; 19 (30%) der mit Satalizumab Behandelten und 16 (50%) der mit Plazebo behandelten Patientinnen und Patienten hatten einen Schub ( $p=0.018$ ). Die Effekte waren bei den AQP4-IgG positiven Patientinnen und Patienten ausgeprägter: 9 (22%) unter Satalizumab erlitten einen Schub gegenüber 13 (57%) Patientinnen und Patienten, die mit Plazebo behandelt waren ( $p=0.0017$ ). Für eine valide Auswertung der AQP4-IgG negativen Patientinnen und Patienten war die Anzahl zu gering, sodass eine belastbare Beurteilung der Wirksamkeit hier nicht möglich war (Traboulsee et al. 2020).

In der Phase III Studie mit zusätzlicher immunsuppressiver Therapie wurde Satalizumab oder Plazebo 1 : 1 randomisiert gegeben. Die Teilnehmenden (n = 83) hatten mind. zwei Schübe in den letzten zwei Jahren, einer davon im Jahr vor Studieneinschluss. 28 (33,7%) Patientinnen und Patienten waren AQP4-IgG negativ. Eine B-Zell- gerichtete Therapie (Rituximab) in den sechs Monaten vor Studieneinschluss war nicht erlaubt. Die verblindete Phase endete nach 26 Schüben (*Time-to-event-Design*), gefolgt von einer offenen Extensionsphase. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 107,4 Wochen für mit Satalizumab Behandelte (n=41) und 32,5 Wochen für die Plazebo-behandelten Patientinnen und Patienten (n=42). Acht (20%) der mit Satalizumab Behandelten und 18 (43%) der mit Plazebo behandelten Patientinnen und Patienten hatten einen Schub ( $p=0.018$ ). Die Effekte waren erneut bei den AQP4-IgG Positiven ausgeprägter (3 (11%) mit Satalizumab Behandelte gegenüber 12 (43%) Personen der Plazebogruppe). Auch hier war die Zahl der AQP4-IgG negativen Patientinnen und Patienten aber zu gering, als dass eine abschließende Beurteilung der Wirksamkeit in dieser Subgruppe möglich gewesen wäre (Yamamura et al. 2019).

Daten aus den offenen Verlängerungsstudien (Median 4,4 bzw. 4,0 Jahre) ergaben eine anhaltende Effektivität (71% bzw. 73% der Behandelten ohne Schübe) bei gleichbleibenden Nebenwirkungsprofil (Bennett et al. 2022; Kleiter et al. 2022; Yamamura et al. 2022).

### Nebenwirkungen und Risiken

Häufige Nebenwirkungen in den Studien waren Kopfschmerzen, Arthralgien, Verminderung der Leukozyten und Thrombozyten, eine Hyperlipidämie und injektionsbedingte Reaktionen. Opportunistische Infektionen und Todesfälle traten in

den Phase III Studien nicht auf, die Rate an schweren Infektionen war in der Plazebo und Satralizumab Gruppe in beiden Studien ähnlich. Es können wie bei Tocilizumab auch eine Erhöhung der Leberenzyme und gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten, und unter Therapie muss insbesondere auf klinische Zeichen von Infekten geachtet werden, da der Anstieg von Akute-Phase-Proteinen (z. B. CRP) abgeschwächt wird.

#### **Adhärenz/Akzeptanz/Persistenz**

Eindeutige Aussagen zur Frage der Akzeptanz und Adhärenz können bisher nur begrenzt gemacht werden. In der Phase III Studie zur Monotherapie beendeten sieben (von 63) Personen im Satralizumab-Arm und vier (von 32) Personen im Plazeboarm vorzeitig die Studie (Traboulsee et al. 2020), in der Phase III Studie der Kombinationstherapie waren es drei (von 41) in der Satralizumabgruppe und sieben von 42 in der Plazebogruppe (Yamamura et al. 2019). Weitere Analysen zur Therapieadhärenz außerhalb von Studien liegen bisher nicht vor.

### **E.1.3.6 Klassische Immunsuppressiva**

#### **E.1.3.6.1 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.

Azathioprin wird in einer Dosis von 2,5–3 mg/kg/KG/d per os angewendet; Dosisfindungsstudien zu Azathioprin in der Indikation NMOSD gibt es jedoch nicht. Auch die Zeit bis zum vollen Wirkungseintritt ist nicht bekannt, aber wahrscheinlich verzögert. Daher wird Azathioprin in den ersten vier bis sechs Monaten mit einem oralen Steroid kombiniert (z. B. im 1. Monat Prednisolon 20–30 mg/d, 2.–3. Monat 10–20 mg/d) (Mandler et al. 1998; Bichuetti et al. 2010; Costanzi et al. 2011; Elsone et al. 2014).

##### **Wirksamkeit**

Zu Azathioprin gibt es eine prospektive Kohortenstudie sowie mehrere retrospektive Studien, die eine Wirksamkeit mit Reduktion von Schüben und Stabilisierung des EDSS bei Patientinnen und Patienten mit NMOSD zeigen (Mandler et al. 1998; Bichuetti et al. 2010; Costanzi et al. 2011; Elsone et al. 2014; Bichuetti et al. 2019; Espiritu & Pasco 2019; Luo et al. 2020). Auch in einer randomisierten offenen Vergleichsstudie mit Rituximab führte die Behandlung mit Azathioprin zu einer signifikanten Reduktion der Schubrate gegenüber dem der Studie vorausgehenden Zeitraum (Nikoo et al. 2017).

### Nebenwirkungen und Risiken

Die häufigsten Nebenwirkungen von Azathioprin sind gastrointestinale Beschwerden, Blutbildveränderungen und Infekte. Auch Malignome werden gehäuft beobachtet, wobei der kausale Zusammenhang umstritten ist (Giglhuber & Berthele 2022).

### Adhärenz/Akzeptanz/Persistenz

Kontrollierte Studien zur Adhärenz, Akzeptanz und Persistenz von Azathioprin bei NMOSD liegen nicht vor.

### E.1.3.6.2 Mycophenolat Mofetil

#### Wirkmechanismus und Anwendung

Mycophenolat-Mofetil (MMF) wird im Körper in Mycophenolsäure (MPA) umgewandelt. MPA ist ein selektiver, nicht kompetitiver und reversibler Hemmer der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH), der die Synthese der Guanin-enthaltenden Nukleotide (Guanosin) und somit die Proliferation von T- und B-Lymphozyten hemmt.

Die Therapie mit MMF wird mit 2 x 500 mg/d begonnen und dann auf insgesamt 2 x 1 g/d per os gesteigert. Dosislimitierend kann eine Lymphopenie sein.

Dosisfindungsstudien zu MMF in der Indikation NMOSD gibt es nicht. Auch die Zeit bis zum vollen Wirkungseintritt ist nicht bekannt. Daher wird MMF über die ersten Monate mit einem oralen Steroid kombiniert (z. B. im ersten Monat Prednisolon 20–30 mg/d, 2.–3. Monat 10–20 mg/d) (Huh et al. 2014; Montcuquet et al. 2017).

#### Wirksamkeit

In mehreren retrospektiven Analysen und einzelnen prospektiven Kohortenstudien konnte mit einer Schubratenreduktion und Stabilisierung des EDSS ein günstiger Effekt auf den Erkrankungsverlauf der NMOSD gezeigt werden (Jacob et al. 2009; Huh et al. 2014; Montcuquet et al. 2017; Huang et al. 2018). In offenen Vergleichsstudien aus China konnte für MMF eine dem Azathioprin vergleichbare Wirksamkeit gezeigt werden (Jeong et al. 2016; Chen et al. 2017; Wang et al. 2021c).

### Nebenwirkungen und Risiken

Häufige Nebenwirkungen sind gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Colitis, Erhöhung der Leberwerte), vermehrte Infektionen und Blutbildveränderungen (Leukopenie, Lymphopenie, Anämie, Thrombozytopenie) (Giglhuber & Berthele 2022). Hinsichtlich Blutbildveränderungen und hepatobiliären Nebenwirkungen gilt MMF jedoch als besser verträglich als Azathioprin.

Bei einer Langzeittherapie muss auf das erhöhte kanzerogene Risiko hingewiesen werden (Hautkrebs, Lymphome). Kontrazeption mit sicherer Empfängnisverhütung bei

Männern und Frauen sind unter Therapie aufgrund der Teratogenität und Genotoxizität zwingend.

#### **Adhärenz/Akzeptanz/Persistenz**

Kontrollierte Studien zur Adhärenz, Akzeptanz und Persistenz von MMF bei NMOSD liegen nicht vor.

### **E.1.3.7 Andere Therapien/therapierefraktäre NMOSD**

Bei weiteren Schüben unter den oben genannten Medikamenten trotz ausreichend langer Therapiedauer und Dosis oder bei Nebenwirkungen stehen weitere Therapieoptionen und auch Kombinationstherapien zur Verfügung. Diese jeweils individuelle Therapieentscheidung hängt u. a. ab vom AQP4-IgG-Status, vom Alter der Patientin bzw. des Patienten, von Nebenwirkungen und Begleiterkrankungen.

#### **E.1.3.7.1 Tocilizumab**

##### **Wirkmechanismus und Anwendung**

Tocilizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen den Interleukin-6-Rezeptor (IL6R) und führt zu einer Blockade des IL6-Signalwegs. Es ist in der Rheumatologie für verschiedene Erkrankungen als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat zugelassen und subkutan und i. v. anwendbar. Die positiven Erfahrungen mit Tocilizumab haben u. a. zur Entwicklung von Satralizumab in der Indikation NMOSD geführt.

Bei der NMOSD wird Tocilizumab in der Regel i. v. in einer Dosis von 8 mg/kg KG alle vier Wochen angewendet, wobei es auch positive Daten zur subkutanen Anwendung von Tocilizumab (wie in der Rheumatologie eingesetzt) bei der NMOSD gibt (Lotan et al. 2019; Rigal et al. 2020). Mit einem Wirkungseintritt ist nach vier bis acht Wochen zu rechnen.

##### **Wirksamkeit**

Es gibt Fallserien und eine offene randomisierte Phase II Studie als Vergleichsstudie mit Azathioprin (TANGO-Studie) zum Einsatz des monoklonalen Antikörpers Tocilizumab in der Therapie der therapierefraktären oder hochaktiven NMOSD (Araki et al. 2014; Ringelstein et al. 2015; Zhang et al. 2020). In der in China durchgeföhrten nicht verblindeten, aber randomisierten TANGO-Studie war die Mehrheit der Behandelten (80 %) AQP4-IgG positiv, und Betroffene hatten unter Tocilicumbab (14 %) signifikant weniger Schübe als unter Azathioprin (47 %). Dieser Effekt war bei Patientinnen und Patienten mit zusätzlichen Autoimmunerkrankungen stärker als bei Patientinnen und Patienten ohne zusätzliche Autoimmunerkrankungen (Zhang et al. 2020). Der frühe Einsatz von Tocilizumab – innerhalb von zwei Wochen bei einem Erkrankungsschub –

zeigte in einer Studie bei 41 Personen - 14 (34%) davon waren AQP4-IgG Antikörper negativ - positive Effekte auf den Erkrankungsverlauf und die Behinderungsprogression (Du et al. 2021).

#### Nebenwirkungen und Risiken

Häufige Nebenwirkungen sind vermehrte Infektionen und eine Erhöhung der Blutfettwerte. Es können auch Blutbildveränderungen (Leukopenie, Lymphopenie, Anämie, Thrombozytopenie) und eine Erhöhung der Leberenzyme auftreten. Bei Patientinnen oder Patienten mit einer Divertikulitis in der Vorgeschichte sollte die Behandlung nur nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen (Giglhuber & Berthele 2022). Unter Therapie muss insbesondere auf klinische Zeichen von Infekten geachtet werden, da der Anstieg von Akute Phase Proteinen (z. B. CRP) abgeschwächt wird.

**Empfehlung E24 (Konsens):** Bei AQP4-IgG positiver NMOSD kann in Einzelfällen eine Off-label Therapie mit Tocilizumab erwogen werden.

Geprüft 2023

#### E.1.3.7.2 Kombinationstherapien und intermittierende Apherese

Auch wenn die zusätzliche Gabe einer immunsuppressiven Therapie in den Zulassungsstudien mit Eculizumab, Ravulizumab und Satralizumab keine bessere Wirksamkeit gezeigt hat, kommen nach individueller Risiko-Nutzenabwägung bei therapierefraktärer NMOSD Kombinationen von klassischen Immunsuppressiva (Azathioprin, MMF, Methotrexat) und auch langfristig angewendeten oralen Steroiden zusätzlich zu Eculizumab, Ravulizumab, Rituximab oder Satralizumab/Tocilizumab zum Einsatz. Bei Kombinationstherapien muss explizit über erhöhte Risiken von opportunistischen Infektionen einschließlich einer PML aufgeklärt werden, und es sollte insbesondere bei längerfristigen Steroidtherapien eine Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie-Prophylaxe erwogen werden.

In Einzelfällen wurde über eine Stabilisierung der NMOSD durch eine intermittierende Apheresetherapie berichtet (Miyamoto et al. 2009; Viswanathan et al. 2021).

**Empfehlung E25 (Konsens):** Auch bei AQP4-IgG positiver NMOSD kann bei anhaltenden Schüben trotz ausreichend langer und ausreichend dosierter Vorbehandlung mit zwei monoklonalen Antikörpern<sup>72</sup> eine Kombinationstherapie oder eine intermittierende Apheresetherapie erwogen werden.

Geprüft 2023

<sup>72</sup> Eculizumab, Inebilizumab, Rituximab, Satralizumab, Tociluzumab (in alphabetischer Reihenfolge)

### E.1.3.7.3 Immunglobuline

In einzelnen Fallberichten wurde eine Schubratenreduktion durch hochdosierte intravenöse Immunglobuline (IvIg) beschrieben; diese wurden teilweise zusätzlich zu einer bestehenden immunsuppressiven Therapie verabreicht (Okada et al. 2007; Viswanathan et al. 2015; Lim et al. 2020). Dabei wird in Anlehnung an andere neuroimmunologische Erkrankungen mit Immunglobulinen einmal monatlich in hohen Dosen (0,4–1g/kg KG/Monat i. v.) therapiert (Fazekas et al. 2008; Eftimov et al. 2013).

**Empfehlung E26 (Konsens):** Bei vorliegender Kontraindikation (z. B. schwere Infektionen) für eine immunsuppressive Therapie kann der Einsatz von i. v. Immunglobulinen (IvIg) erwogen werden.

*Geprüft 2023*

### E.1.3.7.4 Mitoxantron, Methotrexat und Cyclophosphamid

Für Mitoxantron konnten positive Effekte und eine Stabilisierung des Erkrankungsverlaufs bei Patientinnen und Patienten mit NMOSD gezeigt werden (Kim et al. 2011; Cabre et al. 2013). Zu Nebenwirkungen unter Mitoxantrontherapie siehe Kapitel B „Immuntherapeutika“ dieser Leitlinie.

Cyclophosphamid ist keine Therapiealternative in der Behandlung der NMOSD; einzelne Berichte zeigen eine nicht ausreichende Wirksamkeit (Bichuetti et al. 2012).

**Empfehlung E27 (starker Konsens):** Aufgrund des Nebenwirkungsprofils und der begrenzten Therapiedauer sollen Mitoxantron und Cyclophosphamid nicht mehr bei der NMOSD zum Einsatz kommen.

*Geprüft 2023*

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 E28 (Konsens):** Methotrexat kann bei Betroffenen mit Kontraindikationen/intolerablen Nebenwirkungen für bzw. unter anderen Immunsuppressiva und/oder bei Patientinnen und Patienten mit rheumatologischen Begleiterkrankungen in Einzelfällen erwogen werden.

*Geprüft 2023*

### E.1.3.8 Ungeeignete Therapien bei NMOSD

Für Beta-Interferone, Glatirameroid, Natalizumab, S1P-Rezeptor Modulatoren, Dimethylfumarat und Alemtuzumab konnten ungünstige Effekte mit Auftreten von vermehrten und auch schweren Schüben oder eine nicht ausreichende Wirksamkeit auf den Erkrankungsverlauf der NMOSD gezeigt werden (Palace et al. 2010; Kleiter et al. 2012; Min et al. 2012; Ayzenberg et al. 2016; Azzopardi et al. 2016; Kowarik et al. 2016; Papeix et al. 2017; Yamout et al. 2017).

**Empfehlung E29 (starker Konsens):** Interferone, Glatirameroid, Natalizumab, S1P-Rezeptor Modulatoren, Fumarate und Alemtuzumab sollen für die Behandlung der NMOSD nicht eingesetzt werden.

*Geprüft 2023*

### E.1.3.9 Dauer der Immuntherapie bei NMOSD

Insgesamt gibt es nur wenig Erfahrungen mit dem Absetzen von Dauertherapien bei NMOSD-Patientinnen und Patienten, auch nach jahrelanger Schubfreiheit (Weinfurtner et al. 2015; Kim et al. 2021). In einer Untersuchung aus Korea erlitten 14 von 17 Betroffenen (82%), die nach mehrjähriger Schubfreiheit (Median 63 Monate) ihre Therapie beendeten (n=11 mit Azathioprin behandelt), innerhalb von sechs Monaten (Median) wieder einen Erkrankungsschub, bei 3 Betroffenen war dieser sehr schwer (Kim et al. 2021). In einer retrospektiven Analyse aus Frankreich konnte gezeigt werden, dass sowohl die Deeskalation einer Rituximabtherapie (Verlängerung der Infusionsintervalle oder Umstellung auf eine orale immunsuppressive Therapie) als auch ein Beenden der Rituximabtherapie mit einem Risiko für nachfolgende Schübe assoziiert sind (Demuth et al. 2023).

**Empfehlung E30 (Konsens):** Die Immuntherapie sollte insbesondere bei AQP4-IgG-positiver NMOSD dauerhaft fortgeführt werden unter Risiko-Nutzen-Abwägung bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit.

*Geprüft 2023*

## E.1.4 Besondere Situationen

### E.1.4.1 NMOSD im Kindesalter

Die NMOSD bei Kindern ist im deutschsprachigen Raum eine insgesamt seltene Erkrankung. Wie bei den Erwachsenen finden sich Kinder und Jugendliche mit simultanen oder konsekutiven Episoden einer Optikusneuritis oder transversen Myelitis,

bei denen sich AQP4-IgG im Serum nachweisen lassen. Daneben gibt es Kinder, die bei gleichem klinischem Bild weder AQP4-IgG noch MOG-IgG aufweisen (Lechner et al. 2016 und 2020). Zahlenmäßig scheint bei Kindern und Jugendlichen aber ein NMOSD Phänotyp zu überwiegen, bei dem sich MOG-IgG im Serum nachweisen lassen (Boesen et al. 2019).

Insbesondere bei positivem AQP4-IgG Antikörperstatus erfolgt die Therapie mit Azathioprin überlappend mit Kortison. Zudem gibt es – ebenso wie bei Erwachsenen – gute Erfahrungen mit Rituximab (Nosadini et al. 2016; Tenembaum & Yeh 2020). Satralizum ist für Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren zur Behandlung der AQP4-IgG positiven NMOSD zugelassen, wobei die Erfahrungen zur Behandlung in diesem Alter noch begrenzt sind: in der Phase III Studie SAkuraSky wurden nur sieben Jugendliche (13-18 Jahre, mittleres Alter 15,4 Jahre) eingeschlossen; 4 Betroffene (davon nur eine/AQP4-IgG positiv) waren in der Verumgruppe und wurden mit Satralizumab behandelt (Yamamura et al. 2019).

#### E.1.4.2 NMOSD und Schwangerschaft

Da deutlich mehr Frauen als Männer an einer NMOSD erkranken und sich die Erkrankung häufig im jungen Erwachsenenalter manifestiert, spielen Fragen zur Familienplanung bei der NMOSD eine wichtige Rolle (Borisow et al. 2017; Mao-Draayer et al. 2020; Vukusic et al. 2023). Insgesamt gibt es nur wenige Daten zur Schwangerschaft bei der NMOSD, insbesondere im Kontext mit Therapien.

Da AQP4 sowohl zentral in Kerngebieten des Hypothalamus aber auch in der Plazenta exprimiert wird, kann ein negativer Einfluss von anti-AQP4 Antikörpern auf die Fertilität und auf den Schwangerschaftsverlauf bei Patientinnen mit NMOSD nicht ausgeschlossen werden (Saadoun et al. 2013; Borisow et al. 2018). In einzelnen Studien ergaben sich Hinweise auf erhöhte Spontanabortraten (bis 40%) und vermehrtes Auftreten von Prä-/Eklampsien (Fragoso et al. 2014; Nour et al. 2016; Shosha et al. 2017; Mao-Draayer et al. 2020), allerdings bleibt unklar, inwieweit auch Alter, Komorbiditäten und andere Ursachen als die NMOSD selbst hier eine Rolle spielen (Collongues et al. 2021).

Andere Autoimmunerkrankungen, die gehäuft mit einer NMOSD auftreten, wie ein Lupus Erythematoses, ein Sjögren Syndrom oder auch eine Myasthenia gravis können zum einen mit vermehrten Schwangerschaftskomplikationen einhergehen oder sich ihrerseits ebenfalls in der Schwangerschaft verschlechtern (Mao-Draayer et al. 2020; Cavalli et al. 2022). Im Kontext von Anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B Antikörpern ist vor allem ein schwerer kongenitaler AV-Block beschrieben (Martínez-Sánchez et al. 2017). Bislang gibt es keine Berichte über eine klinische Manifestation einer NMOSD bei Neugeborenen trotz Nachweis von anti-AQP4-IgG im Serum bei den Neugeborenen postpartal (Ringelstein et al. 2013, Shimizu et al. 2016).

In mehreren Studien wurde ein Anstieg der Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft und insbesondere postpartal (teilweise höher als vor der Schwangerschaft und bis zu 3-6 Monate nach Entbindung), aber auch über eine Häufung von NMOSD-Erstmanifestation nach einer Schwangerschaft berichtet (Kim et al. 2012; Shimizu et al. 2016; Klawiter et al. 2017; Tong et al. 2018; Collongues et al. 2021). Teilweise waren diese Schübe schwer, zeigten eine schlechte Remission und gingen daher mit einer Behinderungsprogression einher (Kümpfel et al. 2020). Als Risikofaktoren für das Auftreten von Schüben während der Schwangerschaft und/oder postpartal sind ein positiver AQP4-IgG Serostatus, hohe AQP4-IgG Titer, ein junges Alter, die Krankheitsaktivität vor der Schwangerschaft, aber vor allem eine fehlende, unzureichende oder beendete Immuntherapie beschrieben (Kim et al. 2020; Kümpfel et al. 2020; Wang et al. 2020 und 2022, Collongues et al 2021; Deng et al 2022). Die Dauer der Therapie mit Rituximab und auch Latenz der letzten Gabe vor einer Schwangerschaft scheint ebenfalls einen Einfluss auf die Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft zu haben (Kümpfel et al. 2020).

Eine Behandlung von Erkrankungsschüben in der Schwangerschaft bei Patientinnen mit NMOSD ist möglich. Zum Einsatz von Glukokortikoiden und auch einer Immunadsorption in der Schwangerschaft und Stillzeit gelten analog die Ausführungen dieser Leitlinie zur Schubtherapie bei der Multiplen Sklerose (s. A.2).

Die meisten Daten zur langfristigen Immuntherapie bei der NMOSD im Kontext einer Schwangerschaft liegen für Azathioprin, niedrig orale Glukokortikoide und Rituximab vor, wobei die Daten zum Einsatz während bestehender Schwangerschaft begrenzt sind (D'Souza et al 2020; Kim et al. 2020; Kümpfel et al. 2020; Munger & Samkoff 2020; Collongues et al. 2021; Seyed Ahadi et al. 2021). Andere Immunsuppressiva wie MMF, Mitoxantron oder Methotrexat sind teratogen und in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Die lang-anhaltenden biologischen Effekte von Rituximab und bisher schon gesammelten Erfahrungen stellen ein Argument für den Einsatz von Rituximab bei Patientinnen mit Kinderwunsch dar. Eine rasche Wiederaufnahme einer Therapie nach Entbindung kann das Risiko für postpartale Schübe senken: Dies ist vor allem für Rituximab gezeigt worden, wenn es zuletzt vor Eintritt der Schwangerschaft gegeben wurde. Zur Behandlung mit Rituximab im Kontext einer Schwangerschaft bei Patientinnen mit NMOSD sei zudem auf das Kapitel C.1.3.6 dieser Leitlinie verwiesen.

Zur Behandlung mit Azathioprin während einer Schwangerschaft gibt es viel Erfahrung aus anderen Autoimmunerkrankungen, und es ergeben sich bislang keine eindeutigen teratogenen Risiken. In einer größeren Schwangerschaftsregisterstudie aus Schweden (meist Behandlung bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen) ergaben sich allerdings Hinweise auf eine erhöhte Inzidenz von kardialen Septumdefekten, Frühgeburten und ein niedrigeres Geburtsgewicht bei Behandlung mit Azathioprin im

ersten Trimester (Clearly & Källén 2009). Azathioprin bzw. sein Metabolit 6-Mercaptopurin geht in die Muttermilch über; die Menge, die dann beim Säugling nachweisbar ist, hängt u.a. vom Metabolisierungsstatus der Mutter und damit der Menge sowie vom zeitlichen Abstand zur Medikamenteneinnahme ab. In einzelnen Fallserien war die gemessene Menge an 6-Mercaptopurin bei den gestillten Säuglingen sehr gering oder nicht nachweisbar (Sau et al. 2007).

Für Eculizumab liegen hinsichtlich des Einsatzes in der Schwangerschaft Daten aus anderen Indikationen (v. a. PNH) vor. Bei 260 Fällen mit bekanntem Ausgang (von 434 berichteten Schwangerschaften) zeigten sich bisher keine negativen Effekte auf Schwangerschaftsverlauf und -Ausgang (Socie et al 2019). In einer Untersuchung konnte Eculizumab im Nabelschnurblut nachgewiesen werden; bei 10 von 25 Neugeborenen, die gestillt wurden, konnte die Muttermilch untersucht werden und Eculizumab wurde nicht nachgewiesen (Kelly et al. 2015).

Zu Satralizumab und Inebilizumab liegen noch keine Daten im Kontext einer Schwangerschaft bei NMOSD vor; für Tocilizumab liegen Einzelfallberichte aus der Behandlung anderer Erkrankungen vor.

**Empfehlung E31 (starker Konsens):** Die Familienplanung soll bei Erstdiagnose und Beginn einer Intervalltherapie bei Frauen und Männern mit NMOSD berücksichtigt werden und Betroffene zum Verlauf der NMOSD während und nach einer Schwangerschaft beraten werden. Eine Schwangerschaft sollte möglichst in einer stabilen Phase der Erkrankung geplant werden. Der Einfluss begleitender Komorbiditäten auf die Schwangerschaft und den Fötus bzw. das Neugeborene sollten berücksichtigt werden. Aufgrund der bisherigen Erfahrungen stellt Rituximab eine gute Option für Patientinnen mit Kinderwunsch dar.

*Geprüft 2023*

**Empfehlung E32 (starker Konsens):**

Zur Behandlung von Schüben können analog zur Multiplen Sklerose (siehe A.2) Glukokortikoide und eine Immunadsorption eingesetzt werden.

Eine längerfristige orale Steroidtherapie – wie sie bei der NMOSD häufiger zum Einsatz kommt – kann nach Risiko-Nutzen Abwägung in der Schwangerschaft erfolgen. Dabei soll die möglichst niedrigste Steroiddosis angestrebt werden und es soll an Hypoglykämien und/oder Elektrolytstörungen sowie eine Nebennierenrindeninsuffizienz beim Neugeborenen gedacht werden.

*Geprüft 2023*

**Empfehlung E33 (starker Konsens):** Nach sorgfältiger Risiko-Nutzenabwägung und unter regelmäßigm Monitoring der Blutbildparameter kann eine Fortführung der Therapie mit Azathioprin, Rituximab und Eculizumab / Ravulizumab bei AQP4-IgG positiver NMOSD während der Schwangerschaft erwogen werden.

*Modifiziert 2023*

**Empfehlung E34 (starker Konsens):** Falls eine langzeitprophylaktische Therapie während der Schwangerschaft beendet wurde, sollte diese zeitnah nach Entbindung wieder aufgenommen werden, um postpartale Schübe zu verhindern.

*Geprüft 2023*

**Empfehlung E35 (starker Konsens):** Vor Beginn einer Therapie mit MMF oder Methotrexat soll bei Frauen in gebärfähigem Alter ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen. MMF oder Methotrexat sollen nicht während der Schwangerschaft eingesetzt werden und es soll eine wirksame Empfängnisverhütung erfolgen. MMF soll sechs Wochen und Methotrexat 12 Wochen vor geplanter Schwangerschaft beendet werden.

*Geprüft 2023*

## E.1.5 Tabellarium Studien NMOSD

Tabelle E1: Studien zur Immuntherapie der NMOSD

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppen (Zahl Behandelter)	Charakteristika Behandelter	Endpunkt Schübe/Progression	Anmerkungen
Nikoo <sup>1</sup>	Phase II/III ▪ 12 Monate  (+)	<u>Rituximab vs. Azathioprin</u> 1:1-Randomisierung  68 NMOSD Betroffene ✓ Rituximab n = 33 (13 AQP4-IgG-pos) ✓ Azathioprin n = 35 (20 AQP4-IgG-pos)	▪ AQP4-IgG-positive und -negative NMOSD <sup>a</sup> ▪ Alter 18 bis 50 Jahre ▪ EDSS ≤ 7,0	primärer Endpunkt: Schubrate in beiden Gruppen nach 12 Monaten  <u>Schubratenreduktion</u> ✓ Rituximab: 1.30 auf 0.21 ✓ Azathioprin: 1 auf 0.51 Gruppenvergleich p < 0,001  <u>Progression:</u> ✓ sign. Reduktion des mittleren EDSS in beiden Gruppen	▪ monozentrische, offene, randomisierte Studie ▪ 86 Patientinnen und Patienten wurden eingeschlossen; nur 68 verblieben bis zum Ende in der Studie
PREVENT <sup>2</sup>	Phase III <sup>b</sup> ▪ Time-to-event-Design (Ziel: 24 Schübe) ▪ OLE nach Schub/Ende der Hauptstudie  (+++)	<u>Eculizumab-Monotherapie oder add-on<sup>b</sup></u> 2 : 1-Randomisierung  143 NMOSD Betroffene ✓ Eculizumab n = 96 ✓ Plazebo n = 47	▪ AQP4-IgG-positive NMOSD <sup>c</sup> ▪ Alter ≥ 18 Jahre ▪ 2 Schübe in letzten 12 Mo. oder 3 in letzten 24 Mo., davon 1 im letzten Jahr ▪ EDSS ≤ 7,0	primärer Endpunkt: Auftreten eines Schubs  <u>Schubrisiko:</u> ✓ Eculizumab: 3/96 (3 %) ✓ Plazebo: 20/47 (43 %) HR 0,06, 95 % CI 0,02–0,20  <u>Progression:</u> ✓ 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 Eculizumab (pulmonal bei Empyem)
CHAMPION-NMOSD <sup>3</sup>	Phase III ▪ Time-to-event-Design ▪ OLE nach erster Auswertung	<u>Ravulizumab-Monotherapie oder add-on</u>  ✓ Alle Teilnehmer (n=58) erhielten Ravulizumab ✓ verglichen mit Plazebokohorte der	▪ AQP4-IgG-positive NMOSD <sup>c</sup> ▪ Alter ≥ 18 Jahre ▪ Mind. 1 Schub in letzten 12 Mo. EDSS ≤ 7,0	primärer Endpunkt: Zeit bis zum Auftreten eines Schubs  <u>Schubrisiko:</u> ✓ Ravulizumab: kein Schub (0%) während 84 Patientenjahren ✓ Plazebogruppe aus PREVENT: 20	▪ N=30 ohne zusätzliche immunsuppressive Therapie; n= 21 (36%) zuvor mit Rituximab behandelt ▪ 2 Teilnehmer mit

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppen (Zahl Behandelter)	Charakteristika Behandelter	Endpunkt Schübe/Progression	Anmerkungen
		PREVENT Studie		Schübe (43 %) HR 0,014, 95 % CI 0,000–0,103 <u>Progression:</u> 52/58 Patienten (89,7%) ohne EDSS Progression; $p = 0.0588$	Meningokokkenerkrankung trotz Impfung (1 Patient Monotherapie, 1 Patient Kombinationstherapie mit MMF und Steroiden); beide Patienten erholten sich
N-MOmentum <sup>4</sup>	Phase II/III <sup>d</sup> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Time-to-event-Design (Ziel: 67 Schübe)</li><li>▪ OLE nach Schub/Ende der Hauptstudie</li></ul> (+++)	<u>Inebilizumab Monotherapie</u> 3:1-Randomisierung: 231 NMOSD-Betroffene: <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Inebilizumab n = 174 (161 AQP4-IgG-pos)</li><li>✓ Plazebo n = 56 (52 AQP4-IgG-pos)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ AQP4-IgG-positive und -negative NMOSD<sup>e</sup></li><li>▪ Alter <math>\geq 18</math> Jahre</li><li>▪ 1 Schub in letzten 12 Mo. oder 2 in letzten 24 Mo.</li><li>▪ EDSS <math>\leq 8.0</math></li></ul>	primärer Endpunkt: Auftreten eines Schubs <u>Schubrisiko:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Inebilizumab 21/174 (12 %)</li><li>✓ Plazebo 22/56 (39 %)</li></ul> HR 0,272, 95 % CI 0,15–0,496 <u>Progression:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ sign. seltener EDSS-Verschlechterung unter Inebilizumab</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ frühzeitig gestoppt nach 43 Schubereignissen</li><li>▪ fast alle Personen hatten immunsuppr. Vortherapie</li><li>▪ 2 Todesfälle in der offenen OLE (resp. Insuffizienz, unklare große Läsion zerebral)</li></ul>
SAkuraSky <sup>5</sup>	Phase III <sup>f</sup> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Time-to-event-Design (Ziel 26 Schübe)</li><li>▪ OLE nach Schub/Ende der Hauptstudie</li></ul> (+++)	<u>Satralizumab add-on<sup>f</sup></u> 1 : 1-Randomisierung 83 NMOSD-Betroffene: <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Satralizumab n = 41 (27 AQP4-IgG-pos)</li><li>✓ Plazebo n = 42 (28 AQP4-IgG-pos)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ AQP4-IgG-positive und (max. 30 %) -negative NMOSD<sup>g</sup></li><li>▪ Alter 12 bis 74 Jahre</li><li>▪ 2 Schübe in letzten 24 Mo. einer davon im letzten Jahr</li><li>▪ EDSS <math>\leq 6,5</math></li></ul>	Primärer Endpunkt: Auftreten eines Schubs <u>Schubrisiko:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Satralizumab 8/41 (20 %)</li><li>✓ Plazebo 18/42 (43 %)</li></ul> HR 0,38, 95 % CI 0,16–0,88 <u>Progression:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ kein sign. Effekt auf mittleren EDSS</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Schubrisiko war in der Subgruppe der AQP4-IgG Negativen nicht sign. reduziert (Gruppengröße allerdings zu klein für eine belastbare Aussage)</li></ul>
SakuraStar <sup>6</sup>	Phase III <sup>h</sup> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Time-to-event-Design (Ziel: 44 Schübe)</li></ul>	<u>Satralizumab Monotherapie</u> 2 : 1-Randomisierung 95 NMOSD Betroffene:	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ AQP4-IgG-positive und (max. 30%) -negative NMOSD<sup>i</sup></li><li>▪ Alter 18 bis 74 Jahre</li><li>▪ <math>\geq 1</math> Schub in letzten 12 Mo.</li></ul>	Primärer Endpunkt: Auftreten eines Schubs <u>Schubrisiko:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Satralizumab 19/63 (30 %)</li><li>✓ Plazebo 16/32 (50 %)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Schubrisiko war in der Subgruppe der AQP4-IgG Negativen nicht sign. reduziert (Gruppengröße allerdings zu klein für eine belastbare Aussage)</li></ul>

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppen (Zahl Behandelter)	Charakteristika Behandelter	Endpunkt Schübe/Progression	Anmerkungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ OLE nach Schub / Ende der Hauptstudie</li> </ul> <p>(+++)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Satralizumab n = 63 (41 AQP4-IgG-pos)</li> <li>✓ Plazebo 32 (23 AQP4-IgG-pos)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ EDSS ≤ 6,5</li> </ul>	<p>HR 0,45, 95 % CI 0,23–0,89</p> <p><u>Progression:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ kein sign. Effekt auf mittleren EDSS</li> </ul>	
RIN-1 <sup>7</sup>	<p>Phase II/III<sup>j</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Time-to-event-Design in 72 Wochen (Ziel: 13 Schübe)</li> <li>▪ OLE nach Schub/Ende der Hauptstudie</li> </ul> <p>(+++)</p>	<p><u>Rituximab Monotherapie<sup>i</sup></u></p> <p>zusätzl. ausschleichende orale Steroidtherapie (5–30 mg)</p> <p>1:1-Randomisierung</p> <p>38 NMOSD Betroffene</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Rituximab n = 19</li> <li>✓ Plazebo n = 19</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AQP4-IgG positive NMOSD<sup>k</sup></li> <li>▪ ON oder Myelitis in der Vergangenheit</li> <li>▪ Alter 16 bis 80 Jahre</li> <li>▪ EDSS ≤ 7,0</li> </ul>	<p>Primärer Endpunkt: Auftreten eines Schubs</p> <p><u>Schubrisiko:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Rituximab: 0/19 (0 %)</li> <li>✓ Plazebo 7/19 (37 %)</li> <li>P = 0,0058</li> </ul> <p><u>Progression:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ kein sign. Effekt auf mittleren EDSS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ sehr kleine Studie, nur in Japan</li> <li>▪ Schübe wurden nicht durch ein unabhängiges Komitee bestätigt</li> <li>▪ es traten nur wenige Schübe in der Studie auf</li> </ul>
TANGO <sup>8</sup>	<p>Phase II</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Time-to-event-Design in 60 Wochen (Ziel: 30 Schübe)</li> </ul> <p>(+)</p>	<p><u>Tocilizumab vs. Azathioprin<sup>l</sup></u></p> <p>1 : 1 Randomisierung</p> <p>118 NMOSD Betroffene</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Tocilizumab n = 59 (50 AQP4-IgG-pos)</li> <li>✓ Azathioprin n = 59 (53 AQP4-IgG-pos)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ AQP4-IgG-positive und -negative NMOSD<sup>m</sup></li> <li>▪ Alter ≥18 Jahre</li> <li>▪ EDSS ≤ 7,5</li> </ul>	<p>primärer Endpunkt: Auftreten eines Schubs</p> <p><u>Schubrisiko:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Tocilizumab 8/59 (14 %)</li> <li>✓ Azathioprin 28/59 (47 %)</li> <li>HR 0,236, 95 % CI 0,107–0,518</li> </ul> <p><u>Progression:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ sign. seltener bestätigte EDSS Progression unter Tocilizumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ offene Behandlung, nicht verblindet</li> <li>▪ in der Subgruppe der AQP4-IgG Negativen keine sign. Effekte (Gruppengröße allerdings zu klein für eine belastbare Aussage)</li> <li>▪ Patientinnen und Patienten mit zu-sätzlichen Autoimmun-erkrankungen profitierten noch deutlicher von Tocilizumab</li> </ul>

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

*Abkürzungen:* CI Konfidenzintervall, EDSS Expanded Disability Status Scale, HR Hazard Ratio, mind. Mindestens, Mo. Monat(e), neg. negativ, OLE Open-label Extension, pos. positiv, sig. Signifikant, vs versus; zusätzl. zusätzlich.

Nikoo et al.:<sup>a</sup> Wingerchuk 2015 Kriterien

PREVENT: <sup>b</sup> Plazebokontrolliert für jede Patientin/jeden Patienten bis zum Auftreten eines Schubes oder bis 24 Personen einen Schub haben, Studie wurde beendet, nachdem 23 Personen 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 Personen eingeschlossen waren; Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil oder andere +/- orale Steroide max 20 mg, Rituximab bis ≥ 3 Monate vor Studieneinschluss; <sup>c</sup> Wingerchuk 2006/2007 Kriterien

N-MOmentum: <sup>d</sup> Plazebokontrolliert für jede Patientin/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>e</sup> Wingerchuk 2006 (AQP4-IgG-negative Betroffene) / 2007 Kriterien

SAkuraSky: <sup>f</sup> Plazebokontrolliert für jede Patientin jeden Patienten bis zum Auftreten eines Schubes oder nach Ende der Hauptstudie (nach 26 protokolldefinierten Schüben); Azathioprin, Mycophenolat Mofetil +/- orale Steroide max. 15 mg, Rituximab bis ≥ 6 Monate vor Studieneinschluss. <sup>g</sup> Wingerchuk 2006 (AQP4-IgG-negative Betroffene) / 2007 Kriterien

SAkuraStar: <sup>h</sup> Plazebokontrolliert für jede Patientin/jeden Patienten bis zum Auftreten eines Schubes oder nach Ende der Hauptstudie (nach 44 protokolldefinierten Schüben, während der Studie modifiziert: Ende 1,5 Jahre nach Randomisierung der/s letzten Patientin/en); die Studie wurde nach 1,5 Jahren beendet und ging in eine offene Extension über; Rituximab bis ≥ 6 Monate vor Studieneinschluss. <sup>i</sup> Wingerchuk 2006 (AQP4-IgG-negative Betroffene) / 2007 Kriterien

RIN-1: <sup>j</sup> Plazebokontrolliert für jede Patientin/jeden Patienten bis zum Auftreten eines Schubes oder nach Ende der Hauptstudie (nach 13 Schüben); Rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup> KOF wöchentlich für 4 Wochen, danach 2 x 1 g alle 6 Monate; orale Steroide bis 30 mg erlaubt, Stratifizierung nach Dosis in 3 Gruppen, fixe Dosierung der Steroide in den ersten 8 Wochen, dann langsame Reduktion; <sup>k</sup> einschließlich AQP4-IgG-negative Betroffene, die zu einem früheren Zeitpunkt positiv auf AQP4-IgG waren

TANGO: <sup>l</sup> während Eindosierung 3–6 Monate begleitende Immunsuppression erlaubt; <sup>12</sup> Wingerchuk 2015 Kriterien

## Referenzen

1. Nikoo Z, Badihan S, Shaygannejad V et al. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. J Neurol, 2017. 264:2003–9.
2. Pittock S J, Berthele A, Fujihara K et al. Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. N Engl J Med, 2019. 381:614-25.
3. Pittock S J, Barnett M, Bennett J L et al. Ravulizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. Ann Neurol, 2023. 93:1053-68.
4. 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, 2020. 394(10206):1352-63.
5. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K et al. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder N Engl J Med, 2019. 381:2114-24.

6. Traboulsee A, Greenberg B M, Bennett J L et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Neurol, 2020. 19:402-12.
7. Tahara M, Oeda T, Okada K et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol, 2020. 19:298-306.
8. Zhang C, Zhang M, Qiu W et al. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): An open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. Lancet Neurol, 2020. 19:391-401.

## E.2 MOG-IgG assoziierte Erkrankungen

### E.2.1 Diagnose, Differenzialdiagnose, Prognose

#### Definition

Immunoglobulin-G-(IgG)-Antikörper mit Spezifität für konformationelle Epitope des humanen Vollängen-Myelin-Oligodendrozyten-Glykoproteins (MOG-IgG) kennzeichnen eine eigenständige Krankheitsentität (auch MOG-Enzephalomyelitis (MOG-EM) genannt, engl. *MOG encephalomyelitis* oder *MOG antibody associated disorders* (MOGAD). Diese nimmt bei Erwachsenen mehrheitlich einen schubförmigen und bei Kindern häufiger einen monophasischen Verlauf. Das klinische und radiologische Spektrum überlappt mit dem Phänotyp der NMOSD, umfasst aber auch die akute demyelinisierende Enzephalomyelitis (ADEM), enzephalitische Manifestationen und MS-ähnliche Erscheinungsbilder. Der krankheitstypische Liquorbefund im akuten Schub ist gekennzeichnet durch eine Zellzahlerhöhung ( $> 50/\mu\text{l}$  in ca. 20 %;  $> 100/\mu\text{l}$  in ca. 10 %), häufig mit Neutrophilie, meist fehlende intrathekale IgG-Synthese (oligoklonale Banden (OKB) in 10–20 % der Fälle; negative MRZ-Reaktion) und eine Schrankenstörung (bei isolierter Optikusneuritis sind aber auch Normalbefunde möglich) (Jarius et al. 2016a–c, 2017 und 2020a,b). Neuere Befunde legen nahe, dass sich MOG-IgG assoziierte Erkrankungen auch in neuropathologischen Merkmalen von der NMOSD unterscheiden (Höftberger et al. 2020).

#### Klinische Präsentation, Epidemiologie und Prognose

Häufigste Manifestationen bei Erwachsenen sind die rekurrende (seltener monophasische) unilaterale oder bilaterale Optikusneuritis (rON/ON), die rekurrende (oder monophasische) Myelitis und die Hirnstammenzephalitis. Seltener finden sich auch multifokale, ADEM-ähnliche zerebrale Symptome und enzephalitische Präsentationen mit epileptischen Anfällen. Frauen sind häufiger als Männer betroffen (Verhältnis ca. 2 : 1). Bei schubförmig verlaufender Erkrankung entwickelt ein beträchtlicher Teil der Patientinnen und Patienten eine bleibende Behinderung, insbesondere durch visuelle und – in geringerem Umfang – die Mobilität einschränkende Schubresiduen (Jarius et al. 2016a–c und 2020b; Jurynczyk et al. 2017; Mariotto et al. 2017; Cobo-Calvo et al. 2018; Wildemann et al. 2020).

Bei Kindern sind MOG-IgG Antikörper bei mehr als 30 % der Fälle eines ersten demyelinisierenden Ereignisses nachweisbar (Hennes et al. 2017). Der klinische Phänotyp ist abhängig vom Alter bei Präsentation: Hauptmanifestation bei Kindern unter fünf Jahren ist eine ADEM mit multifokalen neurologischen Symptomen, Enzephalopathie und großen flauen Läsionen supra- und infratentoriell; auch ausgedehnte Myelonläsionen (longitudinal extensive Myelitis) sind möglich (Rostasy et al. 2012 und 2013; Baumann et al. 2015 und 2016; Duignan et al. 2018; Hacohen et al.

2018). *Schulkinder* zeigen meist einen NMOSD-Phänotyp und *Jugendliche* eine ON. Bei einer Subgruppe von Kindern mit hohen und persistierenden MOG-Antikörpern wurden rezidivierende Verläufe (z. B. multiphasische ADEM) (Baumann et al. 2016; Waters et al. 2020), ADEM mit späterer einmaliger oder rekurrender Optikusneuritis (Huppke et al. 2013) oder rekurrende Optikusneuritiden beobachtet (Hennes et al. 2017). Kürzlich wurden auch Kinder mit einer autoimmun bedingten Enzephalitis und kortikalen MRT-Läsionen beschrieben (Wegener-Panzer et al. 2020).

Mehrere Studien haben gezeigt, dass MOG-IgG nicht mit einer MS im Kindesalter assoziiert ist (Ketelslegers et al. 2015). Insgesamt scheint die Prognose sowohl der monophasischen als auch der relapsierenden Verläufe bei Kindern günstiger zu sein als bei Erwachsenen. Unabhängig vom Lebensalter und anders als bei der MS, kommen stumme Läsionen in Phasen klinischer Remission nur sehr selten vor (Camera et al. 2021).

Vorgeschlagene diagnostische Kriterien der MOGAD (Jarius et al. 2018a, b) sind in der Abbildung E3 dargestellt<sup>73</sup>.

### Serodiagnostik

Die Empfehlungen zum serologischen Screening auf MOG-IgG (siehe Abbildung E4) basieren auf Vorschlägen (Jarius et al. 2018a, b; Lopez-Chiriboga et al. 2018), die in Teilen auch in die S1-Leitlinie *Lumbalpunktion und Liquordiagnostik* der DGN aufgenommen worden sind (Tumani et al. 2019). Niedrige oder grenzwertige Serumtitre sollten wegen mangelnder Spezifität mit Vorsicht interpretiert werden (Held et al. 2021; Sechi et al. 2021). Eine Testung von MOG-IgG im Liquor ist in der Regel nicht notwendig, da MOG-IgG vornehmlich extrathekal produziert werden (Jarius et al. 2016c). Ob eine Testung von MOG-IgG im Liquor in ausgewählten seronegativen Fällen mit einer MOGAD-typischen Krankheitsmanifestation zu einer Verbesserung der diagnostischen Sensitivität führen könnte, ist derzeit Gegenstand der Diskussion (Mariotto et al. 2019; Kwon et al. 2022; Pace et al. 2022).

---

<sup>73</sup> Die im Januar 2023 vom *International MOGAD Panel* vorgeschlagenen Diagnosekriterien (Banwell et al. 2023) sind hier noch nicht berücksichtigt. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die nach den hier in der Leitlinie beschriebenen Kriterien diagnostizierten Betroffenen ebenfalls die Kriterien nach Banwell et al. erfüllen. Je nach Akzeptanz und Praxistauglichkeit der *International MOGAD Panel* Kriterien wird dann eine Anpassung der Leitlinie erfolgen.

**Empfehlung E36 (Konsens):** Das serologische Screening auf MOG-IgG soll erfolgen bei Patientinnen und Patienten mit Aquaporin-4 (AQP4)-IgG negativer NMOSD, langstreckiger Myelitis (LETM), simultan bilateralen, rezidivierender oder steroidabhängiger Optikusneuritis, ätiologisch nicht anders zuzuordnender Hirnstammzenzephalitis, Enzephalitis und möglicher ADEM.

Das serologische Screening auf MOG-IgG soll auch erfolgen bei einer nach den McDonald-Kriterien gesicherten MS, jedoch nur, wenn atypische Merkmale vorliegen (z. B. im Liquor fehlender Nachweis einer intrathekalen IgG-Synthese, ungewöhnlich hohe Zellzahl ( $> 50/\mu\text{l}$ ), Liquorneutrophilie oder bei klinisch hoher Krankheitsaktivität trotz Langzeittherapie mit MS-Immuntherapeutika).

*Geprüft 2023*

**Empfehlung E37 (starker Konsens):** Das serologische Screening auf MOG-IgG kann erwogen werden bei Betroffenen mit Optikusneuritis und/oder Myelitis, aber unauffälligem supratentoriellem MRT. Eine Testung soll nicht erfolgen bei einer nach den McDonald-Kriterien gesicherten MS mit typischem radiologischem Befund und typischem Liquorbefund.

*Geprüft 2023*

**Empfehlung E38 (starker Konsens):** Die Bestimmung von MOG-IgG soll mittels eines zellbasierten Assays (Testsubstrat rekombinantes humanes Volllängen-MOG-Protein, Verwendung IgG-spezifischer Detektionsantikörper (H+L-spezifische Sekundärantikörper sind ungeeignet)) erfolgen. Peptidbasierte Assays, ELISA-, RIA- und Western-Blot-Tests sollen nicht mehr zum Einsatz kommen.

*Geprüft 2023*

**Empfehlung E39 (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.

*Geprüft 2023*

**Abbildung E3: Diagnostische Kriterien der MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen  
(nach Jarius et al. 2018a, b)**

<b>Die Diagnose lässt sich stellen, wenn alle vier folgenden Kriterien erfüllt sind:</b>	
1.	monophasische oder rezidivierende akute Optikusneuritis, Myelitis, Hirnstamm-enzephalitis, oder Enzephalitis, oder jedwede Kombination dieser Syndrome, <u>und</u>
2.	radiologische oder – nur bei Betroffenen mit Optikusneuritis – elektrophysiologische (VEP) Befunde, die mit einer demyelinisierenden Erkrankung des ZNS vereinbar sind, <u>und</u>
3.	Nachweis von IgG-Autoantikörpern gegen das Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG), nachgewiesen in einem zellbasierten Assay, der humanes MOG in voller Länge als Zielantigen verwendet, <u>und</u>
4.	Abwesenheit von <i>Red Flags</i> (s. u.) oder, falls <i>Red Flags</i> vorhanden sind, Bestätigung des MOG-IgG-Serostatus in einem zweiten, methodisch unterschiedlichen Assay (oder, wenn kein anderer Assay verfügbar ist, in einer zweiten unabhängigen Probe)
<b>Red Flags</b>	
<b>Krankheitsverlauf</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ chronisch fortschreitende Erkrankung (sehr selten bei MOG-IgG-positiven Betroffenen)</li> <li>▪ plötzliches Auftreten der Symptome, z. B. &lt; 4 h vom Beginn bis zum Maximum (ischämische Ursache erwägen), oder kontinuierliche Verschlechterung der Symptome über Wochen (Tumor, Sarkoidose etc. erwägen)</li> </ul>	
<b>MRT</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dawson-Finger-artige Läsion oder Läsion neben einem lateralen Ventrikel, die ovoid / rund ist oder mit einer inferioren Temporallappenläsion assoziiert ist</li> <li>▪ Aktivität im kraniellen MRT im Gehirn mit kontinuierlicher Zunahme der Läsionslast zwischen Schüben (begrenzte Evidenz)</li> </ul>	
<b>Liquor</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bi- oder trispezifische MRZ-Reaktion (MS erwägen)</li> </ul>	
<b>Serologie</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ MOG-IgG-Titer am oder nur knapp über dem assayspezifischen Cut-off; insbesondere (aber nicht ausschließlich) wenn das klinische Bild atypisch ist</li> <li>▪ MOG-IgM- und/oder MOG-IgA-positiv, aber MOG-IgG-negativ (klinische Signifikanz IgA/M-AK unbekannt)</li> <li>▪ MOG-IgG-Positivität nur im Liquor, nicht im Serum (MOG-IgG wird typischerweise extrathekal produziert)</li> <li>▪ gleichzeitiges Vorliegen von AQP4-IgG und MOG-IgG („Doppelpositivität“; extrem selten; Wiederholung beider Tests empfohlen)</li> </ul>	
<b>Sonstiges</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische oder paraklinische Befunde, die auf andere Diagnosen hinweisen (z. B. Neurotuberkulose, Neuroborreliose, Neurosyphilis, Neurosarkoidose, Behcet-Syndrom, subakute kombinierte Degeneration des Rückenmarks, Leber'sche hereditäre Optikusneuropathie, Vaskulitis, ZNS-Lymphom, Gliomatosis cerebri, paraneoplastische neurologische Syndrome, PRES, PML, Hinweise auf eine ZNS-Infektion)</li> </ul>	

Abkürzungen: AQP4 Aquaporin-4, Ig Immunglobulin, MOG Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein, MRZ-Reaktion Masern-, Röteln- und Zoster-Virus-Reaktion, MS Multiple Sklerose, PML progressive multifokale Leukenzephalopathie, PRES posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom, VEP visuell evozierte Potenziale

**Abbildung E4: Empfohlene Indikationen zur Testung auf MOG-IgG bei Patienten mit akut demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS und vermuteter Autoimmunpathogenese  
(nach Jarius et al. 2018a, b)**

**Eine Testung auf MOG-IgG soll erfolgen, wenn die folgenden Kriterien erfüllt sind:**

1. monophasische oder rezidivierende akute Optikusneuritis, Myelitis, Hirnstamm-enzephalitis, oder Enzephalitis, oder jedwede Kombination dieser Syndrome und
2. radiologische oder – nur bei Betroffenen mit Optikusneuritis – elektrophysiologische (VEP) Befunde, die mit einer demyelinisierenden Erkrankung des ZNS vereinbar sind, und
3. mindestens einer der folgenden Befunde a–y:

**Befundkonstellationen**

**MRT**

- a. longitudinal extensive Rückenmarksläsion ( $\geq 3$  WKS, zusammenhängend) in der MRT (sog. LETM)
- b. longitudinal ausgedehnte Rückenmarksatrophie ( $\geq 3$  WKS, zusammenhängend) in der MRT bei Betroffenen mit einem Ereignis in der Vorgeschichte, das mit einer akuten Myelitis vereinbar ist
- c. Conus-medullaris-Läsion, insbesondere wenn sie zu Beginn vorhanden ist
- d. longitudinal ausgedehnte Läsion des Sehnervs (z. B.  $> 1/2$  der Länge zwischen Sehnervkopf und Chiasma, T2 oder Kontrastmittel aufnehmend)
- e. perioptische Kontrastmittelaufnahme während akuter ON
- f. normales supratentorielles 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-Juryczyk-Kriterien)
- h. große, konfluierende T2-Läsion, auf ADEM hinweisend

**Fundoskopie**

- i. prominente(s) Papillenödem/Papillitis bei akuter ON

**CSF**

- j. neutrophile CSF-Pleozytose oder Zellzahl im Liquor  $> 50/\mu\text{l}$
- k. Fehlen von liquorspezifischen OKB, egal ob bei Erst- oder bei Repunktion (gilt nur für kontinentaleuropäische Patientinnen und Patienten)

*(Fortsetzung nächste Seite)*

**Histopathologie**

- I. primäre Demyelinisierung mit intraläsionalen Komplement- und IgG-Ablagerungen
- m. frühere Diagnose einer „Pattern II MS“

**Klinische Präsentation**

- n. simultane bilaterale akute ON
- o. ungewöhnlich hohe Schubfrequenz oder Erkrankung hauptsächlich durch rekurrende ON gekennzeichnet
- p. besonders schweres Visusdefizit/Erblindung in einem oder beiden Augen während oder nach akutem Schub
- q. besonders schwere oder häufige Episoden von akuter Myelitis oder Hirnstammenzephalitis
- r. persistierende Sphinkter- und/oder Erektionsstörung nach Myelitis
- s. Betroffene, bei denen die Diagnose einer *ADEM, rezidivierenden ADEM, multiphasischen ADEM oder ADEM-ON* gestellt wurde
- t. akute respiratorische Insuffizienz, Bewusstseinsstörung, Verhaltensänderungen oder epileptische Anfälle (radiologische Anzeichen einer Demyelinisierung erforderlich!)
- u. Erkrankungsbeginn innerhalb von 4 Tagen bis etwa 4 Wochen nach einer Impfung
- v. ätiologisch unklare, therapierefraktäre persistierende Übelkeit mit Erbrechen oder hartnäckiger Schluckauf (kompatibel mit Area-postrema-Syndrom)
- w. gleichzeitiges Vorliegen von Teratom oder NMDAR-Enzephalitis (niedrige Evidenz)

**Ansprechen auf Immuntherapie**

- x. häufiges Wiederaufflammen der Schubsymptome nach Ende der i.v. Steroidtherapie oder steroidabhängige Symptome (einschließlich CRION)
- y. deutliche Zunahme der Schubrate nach Behandlung mit IFN-beta oder Natalizumab bei Patienten mit (vermuteter) MS (niedrige Evidenz)

Die o. g. Empfehlungen sind in erster Linie für Erwachsene und Jugendliche gedacht. Die Indikationsstellung für eine MOG-IgG-Testung bei Kleinkindern kann weniger streng erfolgen als bei Erwachsenen, da MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen bei kleinen Kindern signifikant häufiger auftreten als bei Erwachsenen und damit das Risiko eines falsch positiven Tests geringer ist. Weitere Erläuterungen zu den o. g. Kriterien finden sich bei Jarius et al. 2018a, b.

**Abkürzungen:** ADEM akute disseminierte Enzephalomyelitis, ADEM-ON ADEM mit rekurrender ON, CRION chronische rezidivierende entzündliche Optikusneuropathie, CSF Liquor cerebrospinalis, EBV Epstein Barr Virus, LETM longitudinal extensive transverse Myelitis, MOG Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein, NMDAR N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor, OKB oligoklonale IgG-Banden, ON Optikusneuritis, VEP visuell evozierte Potenziale, WKS Wirbelkörpersegmente.

## E.2.2 Schubtherapie

Für die Therapie von MOG-IgG assoziierten Syndromen liegen keine Daten aus kontrollierten Studien vor. Bei erwachsenen Patientinnen und Patienten haben Fallserien bisher gezeigt, dass MOG-IgG assoziierte Erkrankungsschübe auf hochdosierte Glukokortikoidgaben und bei nicht ausreichender Besserung auf eine Plasmapherese und eventuell auch Immunadsorption ansprechen (Jarius et al. 2016; Jurynczyk et al. 2017; Ramanathan et al. 2018). Zum Einsatz einer frühzeitigen Plasmapherese vor oder parallel zur hochdosierten Glukokortikoidgabe analog zur klassischen AQP4-AK-IgG-positiven NMOSD liegen bislang keine ausreichenden Daten vor.

**Empfehlung E40 (Konsens):** Akute Schübe sollten bei Erwachsenen mit hochdosierten intravenösen Glukokortikoiden behandelt werden. Bei unzureichendem Effekt sollte eine Plasmapherese oder eine Immunadsorption erwogen werden.

*Geprüft 2023*

In der akuten Phase spricht auch die Mehrheit MOG-IgG-positiver Kinder gut auf intravenöses Methylprednisolon (drei bis fünf Tage in einer Dosis von 20–30 mg/kg/d) an; auch bei ausgeprägter Enzephalopathie, Ataxie oder Paraplegie bessern sich die Symptome bei Kindern in der Regel rasch. Gemäß den europäischen Konsensusempfehlungen zur Therapie der MOG-IgG assoziierten Erkrankungen bei Kindern sind als nachgeordnete Schubtherapie neben einer Plasmapherese auch hochdosierte intravenöse Immunglobuline (IvIg) geeignet (Bruijstens et al. 2020).

Die Studienlage bei Erwachsenen legt nahe, dass das Rezidivrisiko nach einem Schub ohne eine anschließende Erhaltungstherapie mit oralen Glukokortikoiden hoch ist. Rezidive traten insbesondere gegen Ende der oralen Ausschleichphase, bei Tagesdosen von 10 mg Prednison im Median und kurz nach Beendigung der oralen Behandlung sowie auch im Zusammenhang mit einer kürzeren medianen Dauer der Anschlusstherapie (1,5 Monate versus fünf Monate) auf (Jarius et al. 2016; Jurynczyk et al. 2017; Ramanathan et al. 2018). Auch bei Kindern gibt es Hinweise, dass eine ausschleichende Steroidbehandlung das Risiko für Frührezidive vermindert (Wong et al. 2018).

**Empfehlung E41 (Konsens):** Nach akuten Schüben sollte bei bestätigter MOG-IgG assoziierter Erkrankung eine mehrwöchige Therapie mit oralen Glukokortikoiden in langsam ausschleichender Dosierung, auch nach Einleitung einer dauerhaften Immunsuppression, erfolgen.

*Geprüft 2023*

## E.2.3 Langzeittherapie

### E.2.3.1 Immunsuppressiva

In einer retrospektiven Studie unter Einschluss von mehr als 100 Kindern mit einer schubförmigen MOG-Erkrankung zeigte sich eine Reduktion der Schubrate vor allem unter monatlicher Therapie mit Ivlg, gefolgt von Rituximab, Mycophenolat-Mofetil (MMF) und Azathioprin. Eine Reduktion des EDSS im Verlauf wurde lediglich unter Ivlg beschrieben (Hacohen et al. 2018).

Die schubprophylaktische Therapie mit Immuntherapeutika (Azathioprin, Rituximab, Methotrexat, MMF, Ivlg/Sclg) beeinflusste den Krankheitsverlauf bei Erwachsenen mehrheitlich positiv, wenngleich unter allen Wirkstoffen Rezidive vorkamen (Jarius et al. 2016; Montcuquet et al. 2017; Hacohen et al. 2018; Ramanathan et al. 2018; Chen et al. 2020 und 2022; Pedapati et al. 2020; Whittam et al. 2020; Lai et al. 2021). Unter Therapie mit Azathioprin traten Rezidive insbesondere vor dem erwarteten Einsetzen der Wirksamkeit auf sowie bei Behandelten, bei denen die Therapie ohne begleitende Einnahme von Steroiden erfolgte (Jarius et al. 2016; Ramanathan et al. 2018). Rezidive unter Therapie mit Rituximab setzten früh, d. h. mehrheitlich bis zu 12 Wochen (2-20) nach der Infusion, ein (Jarius et al. 2016).

In einer retrospektiven Studie wurden 70 Behandelte (darunter 23 Kinder/Jugendliche), die für ≥ 6 Monate eine Monotherapie mit MMF, Azathioprin, Rituximab oder Ivlg erhielten, ausgewertet. Bei einer jährlichen Schubrate von 1,6 vor Therapiebeginn traten Rezidive unter MMF in 14/19 (74%), unter Azathioprin in 13/22 (59%), unter Rituximab in 22/36 (61%) und unter Ivlg in 2/10 (20%) Fällen auf. Der Anteil pädiatrischer Patientinnen und Patienten war in der Ivlg-Gruppe mit 50% am höchsten (Chen et al. 2020).

In einer retrospektiven britischen Multizenter-Studie, die den Verlauf der Erkrankung und das Therapieansprechen bei 276 MOGAD-Betroffenen (114 im Alter von < 12 – 18 Jahren; mit prospektiver Beobachtung ab dem Zeitpunkt der Erstmanifestation bei 183/276 Betroffenen) untersuchte, betrug das allgemeine Rezidivrisiko nach einer Beobachtungszeit von acht Jahren 36,3%, wobei Rezidive am häufigsten nach einer Optikusneuritis als Erstmanifestation sowie bei jüngeren Betroffenen (> 18 – 40 Jahre: Rezidivrisiko innerhalb von acht Jahren 59,4%) vorkamen. Das Rezidivrisiko wurde durch unterschiedliche Immuntherapien (Prednisolon allein oder in Kombination mit verschiedenen Immunsuppressiva (Azathioprin, Methotrexat, MMF), MS-Immuntherapeutika (Glatiramerazetat, Betainterferone, Dimethylfumarat), Ivlg allein oder in Kombination mit Rituximab, Prednisolon und/oder Immunsuppressiva) insgesamt günstig beeinflusst. Unterschiede zwischen den eingesetzten Wirkstoffen wurden bei generell kleinen Fallzahlen nicht beobachtet (Satukijchai et al. 2022).

Eine retrospektive Studie an 125 Betroffenen konnte zeigen, dass Azathioprin, MMF und Rituximab in der Schubprävention wirksam sind, nicht jedoch Methotrexat, Mitoxantron oder Cyclophosphamid (Cobo-Calvo et al. 2019).

### E.2.3.2 Immunglobuline

Eine retrospektive Studie an 59 Erwachsenen konnte zeigen, dass intravenös verabreichte hochdosierte Immunglobuline (IvIg) in der Schubprävention wirksam sind mit einer medianen jährlichen Schubrate von 1,4 (0-6.1) vor IvIg und 0 (0-3) unter IvIg Therapie (Chen et al. 2022). Rezidive unter IvIg waren insbesondere assoziiert mit einer Intervallausstreckung sowie einer verminderten Dosierung (Chen et al. 2022). Eine Fallserie mit sechs Patienten unter subkutaner Anwendung (Sclg) zeigte eine gute Verträglichkeit mit Schubfreiheit unter Therapie zwischen 1-7 Jahren (Sotirchos et al. 2022).

### E.2.3.3 Mycophenolat Mofetil

In einer prospektiven Beobachtungsstudie, in die 79 Personen eingeschlossen wurden, die entweder eine Immuntherapie mit Mycophenolat Mofetil (MMF) ( $n = 54$ ) oder keine Immunsuppressiva erhielten ( $n = 25$ ), erlitten nach einer medianen Beobachtungsdauer von bis zu 15 Monaten 4/54 (7,4 %) der mit MMF Behandelten einen erneuten Schub gegenüber 11/15 (44 %) der Vergleichsgruppe (Li et al. 2020).

In einer weiteren prospektiven Beobachtungsstudie, in die 62 Betroffene eingeschlossen wurden, erhielten 22 niedrig dosiertes MMF (< 1000 mg/Tag), 19 moderat dosiertes MMF ( $\geq 1000$  bis < 2000 mg/Tag) und 21 Behandelte hoch dosiertes MMF ( $\geq 2000$  mg/Tag). Es konnte gezeigt werden, dass hoch dosiertes MMF im Vergleich zu moderat bis niedrig dosiertem MMF einen signifikanten Effekt auf die Schubreduktion zeigte nach Korrektur für Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer und Prednisontherapie. Die mediane jährliche Schubrate reduzierte sich von 1.13 auf 0.32 unter hoch dosiertem MMF (Wang et al. 2021).

### E.2.3.4 Rituximab

Eine retrospektive internationale multizentrische Studie wertete bei 121 Betroffenen (hierunter 30 Kinder) den Effekt einer Rezidivprophylaxe mit Rituximab aus. Hierbei blieben von 20 Behandelten, die nach dem ersten Schub behandelt wurden, 14 (70 %) innerhalb von 11 Monaten (median) rezidivfrei. Von 101 Betroffenen, bei denen RTX nach dem zweiten oder dritten Schub eingesetzt wurde, erlitten nur 53 (52,5 %) innerhalb von 12 Monaten (median) keine weiteren Schübe. Bei 45/57 (78,9 %) der Schübe lag laborchemisch eine B-Zellsuppression < 1 % vor (Whittam et al. 2020).

In einer weiteren prospektiven Beobachtungsstudie kam es unter Therapie mit Rituximab bei 6/16 Behandelten (in vier Fällen Erstlinientherapie), die im Mittel 19 Monate (9-38) nachbeobachtet wurden, zu insgesamt 10 Rezidiven (37,5%). Die Schübe traten im Median binnen 2,6 Monaten (0,6-5,8) nach der letzten Infusion und – anders als bei vergleichend ausgewerteten Behandelten mit AQP4-IgG positiver NMOSD - in 8/10 Fällen bei noch vollständiger B-Zelldepletion (CD19+CD27+ Gedächtnis-B-Zellen < 0,05%) auf (Durozard et al. 2020). Insgesamt scheint Rituximab bei MOG-IgG assoziierten Erkrankungen schlechter wirksam zu sein als bei AQP4-IgG positiver NMOSD.

### E.2.3.5 Tocilizumab

Für einzelne Betroffene – u. a. auch Rituximab-refraktäre Fälle - wurde eine Stabilisierung des Erkrankungsverlaufs unter Tocilizumab berichtet (Hayward-Koennecke et al. 2019; Lotan et al. 2018; Novi et al. 2019; Masuccio et al. 2020; Rigal et al. 2020; Schwake et al. 2020; Zhang et al. 2020; Elsbernd et al. 2021).

In einer retrospektiven Fallserie kam es bei 14 Patientinnen und Patienten, die unter verschiedenen Immuntherapien - darunter in allen Fällen Rituximab - im Median 6 (1-12) Episoden einer Optikusneuritis oder Myelitis erlitten hatten, unter intravenöser Therapie mit Tocilizumab (8x Monotherapie, 4x zusätzlich orale Steroide, 1x hochdosierte Steroide und IvIg einmal monatlich, 1x zusätzlich MTX wegen Psoriasis) während einer medianen Therapiedauer von 16,3 Monaten zu einer Reduktion der jährlichen Schubrate von 1.75 im Median (0,5-5) auf 0 (0-0,9). 79% der Behandelten blieben schubfrei. In 1/14 und 2/14 Fällen traten während der Therapie mit Tocilizumab ein bzw. ≥ zwei weitere Schübe auf. Bei Eingrenzung der Auswertung auf Behandelte, die für mindestens 12 Monate mit Tocilizumab behandelt worden waren, blieben 8/11 schubfrei (Ringelstein et al. 2022).

**Empfehlung E42 (starker Konsens):** Bei bestätigt nachweisbaren MOG-IgG-Antikörpern im Serum sollte in Abhängigkeit vom Schweregrad eine Rezidivprophylaxe mit intravenösen Immunglobulinen (IvIg, bei Kindern zurzeit erste Wahl) oder mit Immunsuppressiva, z. B. Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil (MMF), oder Rituximab oder Tocilizumab erfolgen.

Geprüft 2023

### E.2.3.6 Ungeeignete Therapien bei MOG-IgG assoziierten Erkrankungen

Die an wenigen Behandelten erhobenen Daten zu Beta-Interferonen und Glatirameroiden deuten an, dass beide Wirkstoffe die Krankheitsaktivität nicht oder sogar ungünstig (Beta-Interferone) beeinflussen könnten (Jarius et al. 2016; Nishiyama et al. 2017; Cobo-Calvo et al. 2019; Tzartos et al. 2020). In Einzelfallbeschreibungen wurde eine Krankheitsexazerbation auch unter Alemtuzumab beschrieben (Wildemann et al. 2017; Seneviratne et al. 2022).

**Empfehlung E43 (Konsens):** Eine Behandlung mit Beta-Interferonen, Glatirameroiden oder Alemtuzumab sollte bei MOG-Enzephalomyelitis vermieden werden.

*Geprüft 2023*

Bzgl. der Dauer der präventiven Immuntherapie kann keine klare Empfehlung gegeben werden. In verschiedenen Studien wurde sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen ein niedriges Rezidivrisiko beschrieben, sofern im Krankheitsverlauf eine Konversion zu negativen Serumtitern stattfindet (Übersicht bei Huda et al. 2021; Dinoto et al. 2022). Jedoch gilt zu beachten, dass die Serokonversion transient sein kann, d. h. MOG-IgG-Serumtiter spontan oder therapieinduziert nur vorübergehend unter die Nachweisgrenze des betreffenden Assays absinken können. Wenn Therapieentscheidungen auf eine beobachtete Serokonversion gestützt werden sollen, sind daher weiter regelmäßige Titerkontrollen erforderlich.