



Deutsche Gesellschaft
für Neurologie



DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS

Online-Version, Stand: 23.04.2014

Änderung der Version vom 09.08.2012 in folgenden Punkten:

Was gibt es Neues? (S. 3)

5. Therapie: Stufentherapieschema (Abb. 1, S. 13)

Inhalt

1. Einführung	4
1.1 Begründung der Notwendigkeit einer Leitlinie	4
1.2 Ziele der Leitlinie	4
1.3 Patientenzielgruppe	5
1.4 Versorgungsbereich	5
1.5 Adressaten der Leitlinie	5
1.6 Schlüsselwörter	5
2. Definition und Klassifikation	5
2.1 Begriffsdefinition	5
2.2 Klassifikation	5
3. Epidemiologie	6
4. Diagnostik	7
4.1 Untersuchungen bei Verdacht auf MS	9
5. Therapie	12
5.1 Immunmodulatorische Therapie des akuten Schubes	13
5.2 Aktuelle Bewertung der Interferon-beta-Präparate	15
5.3 Intravenöse Immunglobuline (IVIg)	19
5.4 Praktische Aspekte der Therapie mit Glatirameracetat	20
5.5 Eskalationstherapie mit Fingolimod oder Natalizumab	22
5.6 Unselektive Immunsuppressiva	32
5.7 Verfügbare klinische Daten und Einsatzmöglichkeiten therapeutischer Antikörper	38
5.8 Symptomatische Therapie	42
6. Neuromyelitis optica und akute Enzephalomyelitis	53
6.1 Neuromyelitis optica (NMO)	53
6.2 Akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM)	58
7. Multiple Sklerose und Kinderwunsch	59
7.1 Verlauf und Schubtherapie der Multiplen Sklerose in der Schwangerschaft und post partum	59
7.2 Fertilität und Schwangerschaftsverlauf bei Frauen mit Multipler Sklerose	60
7.3 Immunmodulation und Kinderwunsch	60
7.4 Besonderheiten post partum	61
7.5 Reproduktionsmedizin und Multiple Sklerose	62
8. Besonderheiten der Versorgungsstrukturen für Multiple-Sklerose-Betroffene in Österreich	62
9. Versorgungskoordination	64
10. Redaktionskomitee	64
11. Interessenkonflikte	64
12. Finanzierung der Leitlinie	64
13. Methodik der Leitlinienentwicklung	64
13.1 Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen	64
13.2 Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege	65
13.3 Verfahren zur Konsensfindung	65
14. Abkürzungen	66
15. Literatur	67
16. Anhang: Clinical Pathway – Multiple Sklerose	82

Basisdaten

AWMF-Registernummer: 030 - 050

Stand: Januar 2012

Status: gültig bis 2015

Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose

Was gibt es Neues?

- Durch die Zulassung von zwei oralen Immuntherapeutika und einem monoklonalen Antikörper sind für die Basis- und Eskalationstherapie bzw. als Medikamente der 1., 2. und 3. Wahl bei der MS deutlich mehr Optionen vorhanden. Mit Ausnahme von Alemtuzumab liegen für die neu eingeführten Medikamente keine wissenschaftlich belastbaren direkt vergleichenden („head-to-head“) Daten zur Wirksamkeit im Vergleich mit etablierten Immuntherapeutika vor. Entweder waren die Vergleichsgruppen nicht ausreichend groß für statistische Vergleiche oder das Studiendesign war nicht doppelt geblindet.
- Im neu gestalteten Stufenschema der MS Therapie unterscheiden wir nun zwischen milden/moderaten und (hoch)aktiven Verlaufsformen der MS. Dies trägt den regulatorischen Entscheidungen Rechnung, die schon frühzeitig die Einstellung auf oder Umstellung von Basistherapien auf aktive Immuntherapeutika ermöglichen.
- Praktische Details zur Umsetzung der Indikationen, Anwendungs- und Sicherheitsvorschriften finden sich in den aktualisierten Therapiehandbüchern des Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose KKNMS (www.kompetenznetz-multiplesklerose.de), erstellt in Abstimmung mit der DGN, der MS-Leitliniengruppe und dem ärztlichen Beirat der DMSG. Hier wird für jedes Medikament detailliert auf erforderliche Sicherheitskontrollen, Kontraindikationen und praktisches Vorgehen bei Therapieumstellung eingegangen.
- Teriflunomid ist ein orales Basistherapeutikum, dessen Vorläufersubstanz Leflunomid bereits lange für die Therapie rheumatischer Erkrankungen eingesetzt wird. Vorteile sind hohe Adhärenz, gute Verträglichkeit sowie das relativ robuste Wissen um das Sicherheitsprofil. Nachteilig sind die lange enterohepatische Rezirkulation, reversible Haarwachstumsstörungen sowie potentielle Teratogenität.
- Dimethylfumarat ist ebenfalls ein orales Basistherapeutikum, mit dessen Vorläufer gute Daten zur Langzeitsicherheit bei der Psoriasis vorliegen. Bei Therapiebeginn stellen sich häufig gastrointestinale Unverträglichkeit und Flush-Phänomene ein. Auch bei Langzeitgabe sollten regelmäßige Kontrollen des Differentialblutbilds erfolgen um opportunistische Infektionen zu vermeiden.
- Mit Alemtuzumab wird ein hochaktiver monoklonaler Antikörper für die Therapie der aktiven MS eingeführt. Seine Bedeutung liegt bei Patienten, die nicht ausreichend mit Basistherapeutika stabilisiert bzw. primär hochaktiv sind. Das ursprünglich bei T-Zelllymphomen eingesetzte Alemtuzumab führt zu einer nachhaltigen und über Monate andauernden Elimination von T- und B-Zellanteilen des Immunsystems. Vorteile sind Behandlungszyklen mit 5 bzw. 3 Infusionen im 1. bzw. 2. Jahr und ggf. im 3. Jahr und eine bei vielen Patienten sehr nachhaltige Wirkung auf die MS-Aktivität. Nachteile sind leichte Erhöhung der Infektneigung in den Monaten nach Infusion, die Entwicklung sekundärer, B-zellvermittelter Autoimmunitätsphänomene oder auch -krankheiten (Bildung von Autoantikörpern, ITP (M. Werlhof) sowie Glomerulonephritis). Dies erfordert 48-monatige Labor- und Urinkontrollen im 4-Wochen-Zyklus nach der letzten Verabreichung von Alemtuzumab.
- Alemtuzumab ist im Vergleich zu hochdosiertem Interferon-beta (Rebif®) getestet worden und in den meisten Endpunkten dieser Substanz signifikant überlegen. Die amerikanische FDA kritisierte als Einschränkung im Studiendesign, dass Patienten ihre Zuordnung zur Therapiegruppe potentiell vorab erfahren konnten, und damit die Einführung eines möglichen Bias während des Studienverlaufs.

- Bei der Therapie der Neuromyelitis optica (NMO) gewinnt die Gabe von Rituximab einen zunehmenden Stellenwert bei der Basistherapie. Retrospektive Daten zeigen für Rituximab eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit auch über einen längeren Zeitraum. Die Gabe von MS-spezifischen Therapeutika (insbesondere Interferone, Fingolimod, Natalizumab) sollte vermieden werden, da hierunter Verschlechterungen beobachtet wurden.
- Fingolimod hat im Rahmen einer über 2400 Patienten inkludierenden Phase 3b-Studie die bisher etablierten kardialen Sicherheitsvorkehrungen bei Erstgabe validiert. In 2 Einzelfällen kam es unter Fingolimod infektbedingt zu einem hyperinflammatorischen, sog. hämophagozytischem Syndrom mit Todesfolge. Früherkennung der internistischen Warnzeichen mit Hepatosplenomegalie und Adenopathie soll die Prognose verbessern.
- Das generelle Sicherheitsprofil von Fingolimod ist mit nunmehr über 100.000 Patientenjahren zunehmend gut verstanden und etabliert. Soweit zurzeit (Stand 3/2014) beurteilbar führt die Behandlung mit Fingolimod nicht zu wesentlichen Immunkompetenzproblemen oder der Entwicklung von Neoplasien.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Die Frühtherapie der schubförmigen MS mit IFN- β -Präparaten oder Glatirameracetat ist als neues Paradigma zu empfehlen, nachdem 4 positive Studien mit Klasse-I-Evidenz vorliegen.
- Mit Fingolimod (FTY 720) ist die erste, moderne orale Therapie der schubförmigen MS verfügbar, zugelassen für Patienten mit insuffizientem Ansprechen auf Basisimmuntherapeutika sowie hochaktive Patienten.
- Neue symptomatische Therapien sind für die MS zugelassen worden, von denen ein Cannabinoidpräparat für therapieresistente Spastik sowie Aminopyridin zur Verbesserung der Gehfähigkeit und Gehstrecke empfehlenswert sind.
- Die Auflagen und Einschränkungen für die Gabe von Immuntherapeutika bei RRMS und Schwangerschaft werden sukzessive gelockert, sodass deren Einsatz in der prä-/peripartalen Phase bei aktiver MS erleichtert wird.

1. Einführung

1.1 Begründung der Notwendigkeit einer Leitlinie

Die Multiple Sklerose (MS) und deren seltene Varianten Neuromyelitis optica und akut disseminierte Enzephalomyelitis ist mit mehr als 120.000 Erkrankten in Deutschland die häufigste chronische ZNS-Erkrankung junger Menschen. Deshalb ist die Überarbeitung der aus 2008 vorliegenden S1-Leitlinie dringend erforderlich, um die zeitgerechte Versorgung von MS-Patienten zu gewährleisten.

1.2 Ziele der Leitlinie

Ziel dieser Leitlinie ist eine Optimierung der Behandlung von Schüben und Symptomen der MS sowie der verlaufsmodifizierenden Sekundärprophylaxe. Die Leitlinie ist evidenzbasiert und eine Fortentwicklung der folgenden Leitlinien und Empfehlungen:

- Leitlinie der DGN 2008 (Gold und Hartung 2008)
- Europäische MSTKG Empfehlungen (MSTKG 2008)

Die Leitlinie bezieht sich auf die modernen Therapieoptionen, genauso wie auf die Behandlung von MS in besonderen Lebenssituationen wie Schwangerschaft. Außerdem soll sie Sicherheitsrisiken moderner MS-Therapien kritisch darstellen.

1.3 Patientenzielgruppe

Erwachsene Patienten mit schubförmigen oder progredienten Verlaufsformen einer MS.

1.4 Versorgungsbereich

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

1.5 Adressaten der Leitlinie

Neurologen und Nervenärzte, die im ambulanten Sektor, Klinikbereich oder in Rehabilitations-einrichtungen Patienten mit MS betreuen oder deren Behandlung kritisch beurteilen.

1.6 Schlüsselwörter

Multiple Sklerose, Diagnostik, Immuntherapie, Interferon-beta, Glatirameracetat, Natalizumab, Fingolimod, Azathioprin, Mitoxantron, symptomatische Therapie.

2. Definition und Klassifikation

2.1 Begriffsdefinition

Die MS ist die häufigste neurologische Erkrankung, die im jungen Erwachsenenalter zu bleibender Behinderung und vorzeitiger Berentung führt. Es handelt sich um eine immunvermittelte chronisch entzündliche Erkrankung des Zentralnervensystems, die histopathologisch in unterschiedlicher Ausprägung zu Demyelinisierung und axonalem Schaden führt. Verschiedene histopathologische Muster der Entmarkung wurden bei der Untersuchung aktiv demyelinisierender Läsionen von MS-Patienten gefunden (Lassmann et al. 2001).

2.2 Klassifikation

Man unterscheidet unterschiedliche Stadien und Verläufe:

- das klinisch isolierte Syndrom (KIS),
- die schubförmige („relapsing-remitting“, RRMS),
- die sekundär progrediente (SPMS) und
- die primär progrediente (PPMS) Verlaufsform.

Klinisch beginnt die MS bei über 80 % der Patienten mit einem **schubförmigen Verlauf**. Häufige Frühsymptome sind Sensibilitätsstörungen, eine Gangstörung mit häufig belastungsabhängiger Schwäche der Beine und Gangunsicherheit sowie eine einseitige Optikusneuritis (Weinshenker 1998). Bei den meisten Patienten bilden sich die Symptome eines Schubes innerhalb von 6–8 Wochen zurück. Wenn neu

aufgetretene Beschwerden über 6 Monate persistieren, sinkt die Rückbildungswahrscheinlichkeit auf unter 5 % (Ellison et al. 1994). Beim natürlichen Verlauf der unbehandelten Erkrankung liegt die Schubrate initial bei ca. 1,8 Schüben pro Jahr und nimmt dann in den Folgejahren kontinuierlich ab (Tremlett et al. 2008). Die Krankheitsprogression ist bei der schubförmigen und progredienten Verlaufsform ab einem bestimmten Grad der Behinderung vergleichbar rasch (Confavreux et al. 2000).

Als Anfangsstadium der klinischen Erkrankung wird das **klinisch isolierte Syndrom (KIS)** beschrieben. Bei Auftreten einer erstmaligen typischen klinischen Symptomatik (siehe Frühsymptome), die von der Präsentation auf ein demyelinisierendes Ereignis deutet, fehlen hier die klassischen Kriterien der zeitlichen Dissemination (Miller et al. 2004). Multifokale MR-Läsionen wurden als ein erhöhtes Risiko eines raschen Übergangs zur MS angesehen (Tintore et al. 2003). Mit der zweiten Überarbeitung der Diagnosekriterien nach McDonald kann heute schon die Diagnose einer MS gestellt werden, wenn sich eine floride, jedoch klinisch asymptomatische Gadolinium aufnehmende Läsion darunter befindet (Polman et al. 2011) (s.u.). Insgesamt erlauben die heutigen MS-Diagnosekriterien somit eine frühere und spezifischere Diagnosestellung (Barkhof et al. 2003).

Unbehandelt kommt es bei mindestens 50 % der Patienten nach durchschnittlich 10 Jahren zu einer **sekundären Progredienz**, d.h. zu einer schleichenden Zunahme klinischer Symptome und neurologischer Beeinträchtigungen, anfangs ggf. mit, später meist auch ohne zusätzliche Schübe. Definitionsgemäß wird beim chronisch progredienten Verlauf eine kontinuierliche Zunahme der Symptome und Ausfallserscheinungen über mindestens 6 Monate hinweg gefordert. Eine hohe Anzahl von Schüben innerhalb der ersten beiden Krankheitsjahre ist oft mit rascherer Progredienz verbunden (Weinshenker 1998, Lublin et al. 2003). Nur ca. 10–15 % der Patienten haben im Verlauf der Erkrankung keine Schübe. Bei ihnen beginnt die Erkrankung bereits mit einer schleichenden Zunahme neurologischer Symptome. Dies wird als **primär progredienter Verlauf (PPMS)** bezeichnet. Es entwickelt sich dann häufig eine über Jahre zunehmende spastische Gangstörung, seltener auch ein progredientes zerebelläres Syndrom (Thompson et al. 2000). Bei dieser Verlaufsform finden sich deutlich weniger entzündliche Veränderungen in der kranialen MRT.

Bei etwa ein Drittel der Patienten führt die MS zu vorzeitiger Berentung (Flachenecker et al. 2005). Unter Berücksichtigung auch der indirekten Kosten (Produktivitätsverlust durch Arbeitsunfähigkeitszeiten oder vorzeitige Berentung) und der informellen Hilfe durch Angehörige betragen die jährlichen volkswirtschaftlichen Krankheitskosten bundesweit insgesamt 4 Mrd. Euro, pro Patient durchschnittlich ca. 33.000 Euro. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass sich ein fast exponentieller Anstieg der Kosten mit zunehmendem Grad der Behinderung ergibt (Kobelt et al. 2006). In den letzten Jahren ist der Anteil der Medikamentenkosten zusätzlich deutlich gestiegen.

3. Epidemiologie

Weltweit sind ca. 2 Mio. Menschen von MS betroffen, in Deutschland wird die Zahl der Erkrankten auf mindestens 120.000 geschätzt (Hein u. Hopfenmüller 2000). Die jährliche Inzidenz liegt bei ca. 3,5–5 pro 100.000 Einwohner und steigt nach Daten aus skandinavischen Landesregistern an, mit einer bemerkenswerten Zunahme des Anteils an erkrankten Frauen. Auch regelmäßiges Rauchen führt zu einer 1,5-fachen Risikosteigerung. Frauen sind von der schubförmig verlaufenden MS etwa dreimal häufiger betroffen als Männer (Koch-Henriksen u. Sorensen 2010). Der Erkrankungsgipfel liegt um das 30. Lebensjahr, wobei die MS immer häufiger bei Kindern und Jugendlichen diagnostiziert wird (Banwell et al.

2007) und die Ersterkrankung jenseits des 45. Lebensjahres zunehmend häufiger auftritt. Noch immer beträgt die durchschnittliche Zeit vom Erstsymptom bis zur Diagnosestellung 3,4 Jahre (Banwell et al. 2007). Es gibt gut dokumentierte Einzelfälle von MS, die sich erstmals in der ersten, aber auch solche, die sich in der siebten Lebensdekade manifestiert haben.

Bei der PPMS sind Männer etwa gleich häufig wie Frauen betroffen; diese Verlaufsform beginnt typischerweise in der vierten oder fünften Lebensdekade. Die MS tritt vorwiegend in den gemäßigten Breiten nördlich und südlich des Äquators auf und dort findet sich die höchste Prävalenz bei der Bevölkerung kaukasischen Ursprungs (Ebers u. Sadovnick 1994). Strategien zur Primärprävention sind bisher nicht bekannt. Die geografische Verteilung hat zunehmend die Bedeutung von Vitamin D in das wissenschaftliche Blickfeld gerückt. In Regionen mit niedriger MS-Inzidenz herrscht eine hohe Intensität der Sonnenstrahlung, die zu starker Vitamin-D-Bildung in der Haut führt. Die immunregulatorische Rolle von Vitamin D könnte bei gegebener Suszeptibilität ein Kofaktor für die Krankheitsmanifestation sein. Dies wird gestützt durch den Nachweis von erniedrigten Vitamin-D-Werten bei der kindlichen MS (Banwell et al. 2011) und zum Zeitpunkt der Erstmanifestation bei Erwachsenen (Pierrot-Deseilligny u. Souberbielle 2010). Zurzeit laufen mehrere prospektive Studien zur Vitamin-D-Substitution bei MS-Patienten an.

4. Diagnostik

Die klassische Diagnose einer MS stützt sich auf die Anamnese (Hinweise für bereits früher stattgehabte neurologische Ereignisse mit Schubcharakter), die Objektivierung klinisch neurologischer Ausfälle, die eine zentralnervöse Störung anzeigen, sowie den klinischen oder paraklinischen Nachweis einer zeitlichen und örtlichen Dissemination bei Ausschluss anderer Ursachen. Für die richtige Einordnung der klinischen Präsentation ist die Definition eines Schubes zu beachten:

Definition eines Schubes

Neue oder eine Reaktivierung bereits zuvor aufgetretener klinischer Ausfälle und Symptome, die subjektiv berichtet oder durch die Untersuchung objektiviert werden können und

- a. mindestens 24 Stunden anhalten,
- b. mit einem Zeitintervall von ≥ 30 Tagen zum Beginn vorausgegangener Schübe auftreten und
- c. nicht durch Änderungen der Körpertemperatur (Uhthoff-Phänomen) oder im Rahmen von Infektionen erklärbar sind.

Einzelne, wenige Sekunden oder Minuten andauernde paroxysmale Episoden (wie z.B. tonische Spasmen, Trigeminalneuralgie) werden definitionsgemäß nicht als Schub eingeordnet. Multiple Episoden dieser Art mit einer Dauer von mehr als 24 Stunden können jedoch Ausdruck von Entzündungsaktivität sein und als Schub angesehen werden.

Die genaue Beachtung dieser Definition ist wichtig, da die Anzahl der Schübe innerhalb eines festgelegten Zeitraumes mitentscheidend für die Indikation einer verlaufsmodifizierenden Behandlung ist und auch bei der Beurteilung des Therapieeffektes Berücksichtigung findet (siehe Kap. Therapie).

Nach neuesten, international anerkannten Kriterien (Polman et al. 2011) kann die Diagnose einer MS nunmehr bereits gestellt werden, wenn nach einem ersten Krankheitsschub klinisch nachweisbare Auffälligkeiten in mindestens einem Funktionssystem bzw. durch Untersuchung der visuell evozierten Potenziale (VEP) vorliegen und sich zusätzlich 2 oder mehr charakteristische Läsionen in der initialen MRT

finden. Die Lokation dieser Herde sollte in mindestens 2 der 4 folgenden Hirnregionen liegen: periventrikulär, juxtakortikal, infratentoriell oder Rückenmark (wird nicht gewertet bei Hirnstamm- oder spinalen Symptomen). Das darüber hinaus erforderliche Kriterium der zeitlichen Dissemination ist dann erfüllt, wenn

1. eine *nicht symptomatische* Kontrastmittel aufnehmende Läsion zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung vorliegt oder
2. eine neue T2- oder (asymptomatische) Gadolinium aufnehmende Läsion in einem zu einem beliebigen Zeitpunkt durchgeführten MRT-Scan im Vergleich zu der nach Auftreten der ersten klinischen Beschwerden angefertigten Referenzbildgebung zur Darstellung kommt.

Die frühe Diagnosestellung ist auch für die rechtzeitige Einleitung einer immunmodulatorischen Therapie von Bedeutung (Rovaris et al. 2006). In gleichem Maße gewinnt die sichere differenzialdiagnostische Abgrenzung gegenüber ähnlichen Krankheitsbildern wie Neuromyelitis optica (s.u.), Kollagenosen, Borreliose, Sarkoidose, zerebrovaskulären oder metabolischen Erkrankungen zunehmend an Bedeutung. In den neuesten Diagnosekriterien wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die vorliegenden neurologischen Symptome durch „nichts besser als durch das Vorliegen einer MS“ erklärt werden können (Polman et al. 2005, Polman et al. 2011).

Eine hohe Entzündungsaktivität mit mehreren Schüben in der Frühphase der Erkrankung bzw. zahlreichen Herden in der T2-gewichteten MRT (Brex et al. 2002) sowie ein polysymptomatischer Beginn mit früher Beteiligung pyramidalen oder zerebellärer Funktionssysteme und anhaltenden Defiziten (Weinshenker et al. 1989) ist signifikant häufiger mit einem prognostisch ungünstigen spontanen Krankheitsverlauf assoziiert. Ebenso konnte gezeigt werden, dass pathologische somatosensibel evozierte Potenziale (SSEP) und motorisch evozierte Potenziale (MEP) in der Frühphase der Erkrankung (Kallmann et al. 2006) sowie eine intrathekale IgM Produktion (Villar et al. 2002) mit einem höheren Risiko der frühen Krankheitsprogression verbunden sein können (Tab. 1). Eine prognostische Bedeutung von Antikörpern gegen Bestandteile des zentralen Myelins (z.B. gegen basisches Myelinprotein [MBP] und Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein [MOG]) konnte aber bei neueren Untersuchungen nicht bestätigt werden (Kuhle et al. 2007).

Tab. 1: Faktoren, die den Krankheitsverlauf beeinflussen können.

Prognostisch eher günstige Faktoren	Prognostisch eher ungünstige Faktoren
monosymptomatischer Beginn	polysymptomatischer Beginn
nur sensible Symptome	früh motorische und zerebelläre Symptome
kurze Dauer der Schübe	lang dauernde Schübe
gute Rückbildung der Schübe	schlechte Rückbildung der Schübe
erhaltene Gehfähigkeit	initial zahlreiche Läsionen in der MRT
Erkrankungsbeginn < 35. Lebensjahr	früh pathologische SEP und MEP

Bei der PPMS wird nun eine Krankheitsprogression über mehr als 12 Monate gefordert, zudem sollten 2 der folgenden 3 Kriterien erfüllt sein:

- mindestens eine T2-Läsion periventrikulär, juxtakortikal oder infratentoriell,
- mindestens 2 spinale Herde oder
- Nachweis von oligoklonalen IgG-Banden im Liquor.

Man erkennt, dass in den durch die kernspintomografischen Expertengruppe geprägten neuen MRT-Kriterien die Liquoruntersuchung immer mehr an Stellenwert verliert. Deshalb wurde kürzlich ein Leserbrief deutschsprachiger Neurologen zu den neuesten Kriterien geschrieben, der unsere proaktive Einstellung zur Liquoruntersuchung widerspiegelt, wobei differenzialdiagnostische Überlegungen im Vordergrund stehen (Tumani et al. 2011).

4.1 Untersuchungen bei Verdacht auf MS

Bei MS-verdächtigen Symptomen sollte immer nach eventuell zurückliegenden Episoden mit neurologischen Ausfällen gefragt werden, die Hinweise für einen früheren Erkrankungsbeginn liefern könnten und vielleicht früher fehlinterpretiert wurden. Ebenso ist nach anderen Autoimmunerkrankungen beim Patienten selber oder aber bei Familienmitgliedern zu fahnden (Broadley et al. 2000). Beschwerden und Symptome im Bereich der Blasen-, Mastdarm- und Sexualfunktionen sollten mit entsprechendem Einfühlungsvermögen erfragt werden. Ebenso ist eine gezielte Exploration sog. „versteckter“ Symptome wie verstärkte Ermüdbarkeit (Fatigue), Konzentrationsstörungen und depressive Verstimmung sowie Schmerzen vorzunehmen, da diese wesentlich zur Beeinträchtigung der Lebensqualität beim Patienten führen (Janardhan u. Bakshi 2002, Lobentanz et al. 2004) und vielfach symptomatisch gut behandelbar sind (Bagert et al. 2002, Schwid et al. 2002a, Oken et al. 2006).

Es folgt die detaillierte **klinisch-neurologische Untersuchung** unter Einschluss einer differenzierten Visusprüfung und Quantifizierung der Befunde, vorzugsweise anhand der etablierten Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Kurtzke 1983), die als Ordinalskala zur Quantifizierung der Behinderung verwendet wird. Wichtig ist ebenso die frühzeitige Erhebung und Dokumentation des **neuropsychologischen Befundes**. Hierfür stehen verschiedene Testbatterien zur Verfügung (Rao 1995). Ziel der klinischen Untersuchung ist es, die Symptomatik des Patienten so gut wie möglich zu quantifizieren und ggf. Hinweise für weitere Auffälligkeiten in anderen Funktionssystemen zu erhalten. Bei Patienten mit Einschränkung der

Gehfähigkeit (< 1 km ohne Pause) ist initial und im Verlauf mindestens einmal jährlich die **maximale Gehstrecke** ohne Pause mit Zeitmessung und Angabe der verwendeten Hilfsmittel in Begleitung von Studienschwestern o.ä. zu bestimmen (Albrecht et al. 2001).

Zur Quantifizierung weiterer Funktionsbereiche hat sich in den letzten Jahren die Multiple Sclerosis Functional Composite Scale (MSFC) etabliert (Cutter et al. 1999, Schwid et al. 2002b). Hierfür werden eine kurze Gehstrecke (7,6 m) nach Zeit („timed 25 foot walk“), ein Steckbrett-Test nach Zeit („9 hole-peg test“) zur Quantifizierung der Armfunktion und ein Aufmerksamkeits-/Konzentrationstest, der sog. Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) durchgeführt. Die Berechnung erfolgt als z-Score und erlaubt einen inter- und intraindividuellen Vergleich (Schwid et al. 2002b). Auch dieser Score sollte bei Diagnosestellung und dann optimalerweise im jährlichen Abstand wiederholt werden.

Bei der Angabe von Blasenfunktionsstörungen müssen vor Therapieeinleitung vom Patienten ein Miktionsprotokoll geführt und Restharnbestimmungen sowie ein Urinstatus durchgeführt werden (Blumhardt et al. 2000, Kragt et al. 2004). Vor Einleitung von Therapiemaßnahmen sollte eine **urodynamische Untersuchung** durchgeführt werden.

Der Nachweis einer subklinischen Krankheitsdissemination erfolgt durch die Aufzeichnung **evozierter Potenziale** (visuell evozierte Potenziale [VEP], somatosensibel evozierte Potenziale [SSEP], motorisch evozierte Potenziale [MEP]) und die **kranielle MRT**. Hierbei ist darauf zu achten, dass eine Vergleichbarkeit der Verlaufsuntersuchungen gegeben ist und Mindestanforderungen wie standardisiertes Protokoll mit exakter Positionierung, transversale PD-T2-Gewichtung, transversale T1-gewichtete Aufnahmen mit/ohne Kontrastmittelgabe (Gadolinium) erfüllt sind. Weiterhin wünschenswert sind transversale und sagittale FLAIR-Aufnahmen (Fazekas et al. 1999, Gass u. Moseley 2000, Sailer et al. 2008). Auch weil die MRT einen wesentlichen Kostenfaktor in der optimierten Versorgung von MS-Patienten darstellt, müssen Verlaufsuntersuchungen miteinander vergleichbar sein.

Evozierte Potenziale und die MRT sollten bei der Initialsymptomatik und bei relevanten Änderungen der Krankheitsdynamik, die eine Therapieumstellung nach sich ziehen könnten, durchgeführt werden (Gold u. Hartung 2008). Eine MRT des Rückenmarks ist bei rein spinaler Erstpräsentation zum Ausschluss anderer Ursachen (z.B. Tumor, arteriovenöse Fehlbildungen) zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber einer Neuromyelitis optica (Devic-Syndrom, s.u.) mit mehrsegmentalen langstreckigen Läsionen (Poser u. Brinar 2004) oder bei Verdacht auf spinale Beteiligung (Fazekas et al. 1999) indiziert, sollte aber entsprechend den neuen Diagnosekriterien (Polman et al. 2011) gerade zur Diagnosestellung ebenfalls durchgeführt werden (Filippi et al. 2005).

Die **Liquoruntersuchung** spielt in der Diagnostik der MS weiterhin eine zentrale Rolle. Zum einen dient sie der Abgrenzung gegenüber erregerebedingten Erkrankungen (z.B. Borreliose) (Bourahoui et al. 2004), zum anderen ist der Nachweis von intrathekalen oligoklonalen Banden als Hinweis auf einen chronisch entzündlichen Prozess und unter prognostischen Gesichtspunkten relevant (Tintore et al. 2003). Die Lumbalpunktion sollte zur Reduktion postpunktioneller Beschwerden immer mit einer atraumatischen Nadel durchgeführt werden (Muller et al. 1994, Cooper 2002). Die Liquordiagnostik umfasst Zytologie, Albumin- sowie IgG-, IgA- und IgM-Bestimmungen nach dem Quotienten-Schema (Reiber-Felgenhauer-Diagramm), den Nachweis oligoklonaler IgG-Banden im Liquor und ggf. Antikörper-Synthese-Indizes (ASI) für die neurotrophen Viren Masern, Röteln, Zoster (sog. MRZ-Reaktion). Bei entsprechendem klinischem Verdacht sollte auch eine Bestimmung des ASI für Borrelien durchgeführt werden.

Differenzialdiagnostisch müssen chronisch-infektiöse Erkrankungen (Neuro-Lues, Borreliose, HIV-Infektion), Kollagenosen, Vaskulitiden und Leukodystrophien sowie Sonderformen entzündlich-demyelinisierender Erkrankungen (z.B. Neuromyelitis optica oder akute disseminierte Enzephalomyelitis) ausgeschlossen werden. Falls die erste Liquoruntersuchung unauffällig ist, empfiehlt sich eine Kontrolle nach etwa einem Jahr.

Obligate Laboruntersuchungen in der diagnostischen Phase umfassen:

- CRP
- großes Blutbild
- Serumchemie
- Blutzucker
- Vitamin B₁₂
- Rheumafaktor
- ANA
- Anti-Phospholipid-Antikörper
- Anti-ds-DNS-Antikörper
- Lupus-Antikoagulans
- ACE
- Borrelien-Serologie
- Urinstatus

Fakultativ sind bei klinisch möglicher Differenzialdiagnose:

- c/pANCA
- ENA-Profil
- Autoantikörper gegen Aquaporin-4
- HIV-Serologie
- HTLV-1-Serologie
- TPHA
- langkettige Fettsäuren
- Mykoplasmen-Serologie
- Methylmalonylausscheidung im Urin

Als neue Untersuchungsmethode etabliert sich zunehmend die **optische Kohärenztomografie (OCT)**. Die OCT ist eine im letzten Jahrzehnt entwickelte Technik, die nicht invasiv mit einem Breitband-Lichtstrahl die Retina quantifiziert untersuchen und quasi abtasten kann. Die methodischen Verbesserungen der OCT haben dazu geführt, dass sie als potenziell interessantes Instrument gilt, um den Verlauf axonaler Destruktion und damit eventueller neurodegenerativer Veränderungen bei der Multiplen Sklerose in vivo zu verfolgen. Die Besonderheit der Retina besteht darin, dass ein Bündel von Axonen durch das „Fenster“ der Pupille direkt einsehbar ist und man so ermitteln kann, in welchen Quadranten die Axondichte bei MS-Patienten reduziert ist (Frohman et al. 2008). Natürlich sollten ophthalmologische Ursachen bei pathologischen OCT-Befunden ausgeschlossen werden.

Tab. 2 gibt eine Übersicht darüber, wann welche Untersuchungen durchgeführt werden sollten.

Tab. 2: Klinische und paraklinische Untersuchungen bei MS ohne verlaufsmodifizierende Therapie.

Untersuchung	Bei Verdacht auf MS	3. Monat	6. Monat	12. Monat	Halbjährlich	1 × pro Jahr	Bei Schub/Progression
Vorgeschichte erfragen	X						
Symptome erfragen	X	X	X	X	X		X
neurologische Untersuchung	X	X	X	X	X		X
EDSS	X		X	X	X		X
Gehstrecke ¹	(X)		(X)	(X)		(X)	(X)
MSFC	X			X		X	(X)
Lumbalpunktion	X			(X)			
Laboruntersuchungen ²	X			X		X	X
Urinstatus	X		X	X	X		X
Serologie	X						
MRT (kraniell) ³	X			X			(X)
MRT (spinal) ³	(X)						(X)
VEP, MEP, SEP (Beine)	X						(X)

¹ Bei Angabe von verkürzter Gehstrecke (< 1 km)

² Routinelabor (Blutbild, Serumchemie, CRP, BZ, Elektrolyte)

³ MRT beim Schub oder rascher Progression, wenn eine Änderung der immunmodulatorischen Therapie geplant ist.

5. Therapie

In den letzten beiden Jahrzehnten ist die Zahl verfügbarer Immuntherapien auf der Basis kontrollierter Studien sprunghaft gestiegen; die symptomatische Therapie beruht oft auf niedrigeren Evidenzgraden da die Therapeutika meist noch aus den 70er und 80er Jahren stammen. Wir haben dies in den folgenden Kapiteln systematisch aufgeführt.

Indikation	CIS ¹		RRMS ¹			SPMS ¹	
Verlaufsmodifizierende Therapie	(Hoch-) aktive Verlaufsform		1. Wahl - Alemtuzumab - Fingolimod - Natalizumab	2. Wahl - Mitoxantron (- Cyclophosphamid) ²	3. Wahl - Experimentelle Verfahren	mit aufgesetzten Schüben	ohne aufgesetzte Schübe
	Milde/moderate Verlaufsform ²	- Glatirameracetat - Interferon-β 1a im - Interferon-β 1a sc - Interferon-β 1b sc	- Dimethylfumarat - Glatirameracetat - Interferon-β 1a im - Interferon-β 1a sc - Interferon-β 1b sc - Teriflunomid (- Azathioprin) ³ (- IVIg) ⁴			- Interferon-β 1a sc - Interferon-β 1b sc - Mitoxantron (- Cyclophosphamid) ⁵	- Mitoxantron (- Cyclophosphamid) ⁵
Schubtherapie	2. Wahl - Plasmaseparation						
	1. Wahl - Methylprednisolonpuls						

¹ Substanzen in alphabetischer Reihenfolge; die hier gewählte Darstellung impliziert KEINE Überlegenheit einer Substanz gegenüber einer anderen innerhalb einer Indikationsgruppe (dargestellt innerhalb eines Kastens)
² Bei Versagen einer verlaufsmodifizierenden Therapie bei milder/moderater Verlaufsform einer MS werden diese Patienten wie eine aktive MS behandelt
³ zugelassen wenn Interferon-β nicht möglich oder unter Azathioprin-Therapie stabiler Verlauf erreicht
⁴ Einsatz nur postpartal im Einzelfall gerechtfertigt, insbesondere vor dem Hintergrund fehlender Behandlungsalternativen
⁵ zugelassen für bedrohlich verlaufende Autoimmunerkrankheiten, somit lediglich nur für fulminante Fälle als Ausweichtherapie vorzusehen, idealerweise nur an ausgewiesenen MS-Zentren

Abb. 1: Stufentherapie der Multiplen Sklerose.

5.1 Immunmodulatorische Therapie des akuten Schubes

Indikation:

Die Behandlung des akuten MS-Schubes mit Glukokortikosteroiden (GKS) ist als etablierter Therapiestandard anzusehen (MSTKG 1999, MSTKG 2001, MSTKG 2002, MSTKG u. Rieckmann 2006).

Wirksamkeit und Wirkung:

Zur Frage der therapeutischen Wirksamkeit liegen mehrere, allerdings methodisch limitiert verwertbare Studien der Klasse-I-Evidenz (Burton et al. 2009) vor. Während die Effekte der intravenösen GKS-Pulstherapie auf eine raschere Symptommrückbildung im Rahmen des MS-Schubes konstant belegt sind, gibt es aktuell keine ausreichenden Hinweise dafür, dass die i.v. GKS-Pulstherapie einen Einfluss auf die Langzeitprognose funktioneller Beeinträchtigungen der MS hat (Beck et al. 1993, Beck 1995).

Die Wirkung der i.v. GKS-Pulstherapie auf den akuten MS-Schub wird unter anderem erklärt durch:

- die Suppression der Entzündungsreaktion, die sich auf zelluläre (wie Apoptoseinduktion, Hemmung der Migration von Immunzellen) und humorale (Reduktion proinflammatorischer Zytokine wie IL-2, IFN-γ und TNF-α) Immunprozesse erstreckt,
- die Inhibition von Arachidonsäuremetaboliten, Hemmung der Degranulierung lysosomaler Enzyme, Abnahme der Gefäßdilatation und Fibrinablagerung sowie
- die Restauration der Blut-Hirn-Schranke.

Untersuchung, Befunddokumentation und Kontraindikation:

Vor Initiierung der i.v. GKS-Pulstherapie ist eine standardisierte, quantitative neurologische Untersuchung (inkl. EDSS, MFSC) mit differenzialdiagnostischer Abklärung des MS-Schubes (cave: Schubvortäuschung durch infektiobedingte Verschlechterung), Ausschluss eines floriden Infekts und Beachtung der potenziellen Kontraindikationen für eine i.v. GKS-Pulstherapie durchzuführen. Fetale Missbildungen (Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Aborte) können bei GKS-Applikationen in den ersten 3 Schwangerschaftsmonaten

auftreten. Die i.v. GKS-Pulstherapie sollte bei relevanten klinischen Symptomen schnellstmöglich nach Symptommanifestation (2–5 Tage) und nach Ausschluss relevanter Differenzialdiagnosen bzw. möglicher Kontraindikationen begonnen werden. Falls nicht im letzten Jahr durchgeführt, sollte ein rezenter Röntgen-Thorax zum Ausschluss einer Tuberkulose erfolgen.

Präparateauswahl:

Für die Auswahl eines bestimmten GKS können nur allgemeine, pharmakologische Gesichtspunkte herangezogen werden, da lediglich im experimentellen Bereich vergleichende Studien existieren. So besteht bei Methylprednisolon (MP) und Dexamethason der Vorteil einer geringeren mineralokortikoiden Wirkung bei höherer Rezeptoraffinität gegenüber Prednisolon, zusätzlich eine lineare Dosiskinetik und bessere Liquorgängigkeit im Vergleich zu anderen GKS.

Dosierung:

Nicht klar definiert sind nach wie vor die effektivste Dosis sowie die erforderliche Therapiedauer und -häufigkeit. In den publizierten Studien wurden verschiedene Dosierungen und Applikationsformen eingesetzt, wobei sich die intravenöse GKS-Hochdosisbehandlung („i.v. GKS-Pulstherapie“, „i.v. GKS-Stoßtherapie“) als therapeutischer Standard (Milligan et al. 1987, Beck et al. 1992, Kaufman et al. 2000, Grauer et al. 2001) im deutschsprachigen Raum durchgesetzt hat. Vorzugsweise wird MP (500–1000 mg/d, 3–5 Tage) in der Regel morgens als Einzeldosis in einer Kurzinfusion (30–60 Minuten) gegeben. Die morgendliche Applikation entspricht eher dem physiologischen Hormonverlauf und wird in der Regel besser vertragen (Schlafstörungen, emotionale Störungen).

Eine orale Ausschleichphase für maximal 10–14 Tage ist individuell nach GKS-Verträglichkeit, in Abhängigkeit von der bestehenden Sekundärprophylaxe und besonders bei Patienten mit noch nicht ausreichender Symptombesserung zu erwägen. In Ausnahmefällen, in denen eine intravenöse Applikation nicht möglich ist, kommt die orale Hochdosistherapie mit 500 mg MP pro Tag über 5 Tage in Betracht (Sellebjerg et al. 1998, Sellebjerg et al. 1999, Burton et al. 2009). Therapiemanagement und Begleitmedikation (Thromboseprophylaxe, Magenschutz mit Protonenpumpenhemmern etc.) entsprechen den bereits früher eingeführten Standards.

Nebenwirkungen:

Aufgrund möglicherweise bedrohlicher Nebenwirkungen wie anaphylaktischer Reaktionen, Hyperglykämie, Elektrolytstörungen (Hypokalämie), Hüftkopfnekrose sowie psychotischer Reaktionen und emotionaler Dekompensation ist die Anwesenheit eines Arztes bei der i.v. GKS-Pulstherapie erforderlich. Die erstmalige i.v. GKS-Pulstherapie sollte prinzipiell unter stationären Bedingungen durchgeführt werden, danach hängt es unter anderem auch von der Schwere der Schübe, der Infektionsanfälligkeit und der Versorgungssituation im häuslichen Umfeld ab, ob eine ambulante Therapie möglich ist.

Eskalationstherapie des Schubes:

Bei therapierefraktärer Schubsymptomatik nach der i.v. GKS-Pulstherapie kann die Initialtherapie über die übliche Dauer von 3–5 Tagen bis zu maximal 10 Tagen ggf. mit einer höher dosierten Applikation gegenüber der Standarddosierung (500–1000 mg MP) fortgesetzt werden.

Bleiben die Symptome des Schubes auch innerhalb von 2 Wochen nach Beendigung der initialen i.v. GKS-Pulstherapie funktionell beeinträchtigend, so sollte auf der Basis der detaillierten MSTKG-Empfehlungen von 2002 umgehend die Eskalationstherapie mit ultrahochdosierten i.v. GKS (z.B. 5 × 2000 mg MP täglich

über 5 Tage) initiiert werden (Oliveri et al. 1998, MSTKG u. Rieckmann 2006).

Bei fortdauernder Symptompersistenz in der standardisierten neurologischen Untersuchung 2 Wochen nach Beendigung der ultrahochdosierten i.v. GKS-Pulstherapie, muss die Plasmapherese (PE) bzw. Immunadsorption (IA) als Krisenintervention erwogen werden (Keegan et al. 2002, Ruprecht et al. 2004, Keegan et al. 2005, Schilling et al. 2006). In der Regel werden 5 PE-Zyklen mit Albuminsubstitution durchgeführt. Für die IA wurden im letzten Jahr mehrere kleinere Beobachtungsstudien publiziert, die vergleichbare Ergebnisse wie die PE erbrachten. Wenn sich die Datenlage noch weiter verdichtet, ist zukünftig mit einer Gleichwertigkeit der IA für die Eskalationstherapie des MS-Schubes zu rechnen. Die IA benötigt im Gegensatz zur PE keine Albuminsubstitution und beeinträchtigt kaum die Blutgerinnung.

Eine Erweiterung der PE-Zyklen bei Nichtansprechen (z.B. 7–8 PE-Zyklen) ist individuell zu entscheiden. Die Wahrscheinlichkeit einer Besserung von i.v. GKS-Pulstherapie nicht verantwortlichen Schüben unter PE liegt bei bis zu 70 %, wenn der Beginn des Schubereignisses nicht länger als maximal 6 Wochen zurückliegt. Ein Ansprechen nach längerem Intervall zwischen Schubmanifestation und Beginn der PE ist aber in Einzelfällen beschrieben (Zettl et al. 2006, Trebst et al. 2009).

Nebenwirkungen der PE sind unter anderem Volumenbelastung, Tetanie-Symptome, Nebenwirkungen der Antikoagulation, allergische Symptome auf Albumin, mechanische Irritationen durch die großvolumigen Zugänge (zentraler Venenkatheter oder Shaldon-Katheter), Infektionen an der Injektionsstelle und lokale Thrombosen.

In Einzelfällen kann vom Algorithmus der Eskalationstherapie des MS-Schubes abgewichen werden. Insbesondere wenn die individuelle Situation des Patienten eine ultrahochdosierte i.v. GKS-Pulstherapie nicht ermöglicht, kann die PE- oder IA-Behandlung bereits zu einem früheren Zeitpunkt erfolgen.

Die Eskalationstherapie des akuten MS-Schubes sollte prinzipiell an spezialisierten MS-Zentren durchgeführt werden.

Bei schweren, protrahiert verlaufenden Schüben und anhaltender subklinischer Krankheitsaktivität kann begleitend zu der o.g. Therapiesequenz ggf. schon frühzeitig mit einer Eskalation der Immuntherapie (z.B. Mitoxantron, Natalizumab) begonnen werden (Edan et al. 1997, Scott u. Figgitt 2004).

Die standardisierte Dokumentation der quantitativen neurologischen Untersuchung im Rahmen der akuten Schubbehandlung ist neben dem forensischen Aspekt auch für die informationsverlustfreie Mitbeurteilung durch spezialisierte MS-Zentren im Rahmen der Eskalationstherapie des akuten MS-Schubes unabdingbar.

5.2 Aktuelle Bewertung der Interferon-beta-Präparate

Indikation:

Die Zulassung der 3 rekombinanten Interferon-beta-Präparate (IFN- β 1b Betaferon/Bayer-Schering bioidentisch zu Extavia/Novartis; IFN- β 1a Avonex/Biogen Idec; Rebif/Merck-Serono) für die Behandlung der schubförmigen MS erfolgte auf der Grundlage ihrer in Studien der Klasse-I-Evidenz nachgewiesenen Wirksamkeit in den jeweils eingesetzten Dosierungen und Applikationsformen (Buttmann u. Rieckmann 2007, Anonymus 2009).

Alle genannten Beta-Interferone sind für den Einsatz beim schubförmigen Verlauf zugelassen. Weiterhin sind nunmehr alle Interferon-Präparate bei Patienten mit erstmaligem demyelinisierendem Ereignis (KIS) und hohem Risiko für das Auftreten einer klinisch gesicherten MS zugelassen (Jacobs et al. 2000, Kappos

et al. 2007, Anonymous 2011).

Die IFN- β 1b-Präparate Betaferon und Extavia sind für den Einsatz beim sekundär progredienten Krankheitsverlauf zugelassen, wenn die Patienten noch klinische Schübe erfahren. Vergleichbares gilt für das IFN- β 1a Präparat Rebif, wenn nachweislich noch überlagerte Schübe auftreten (Kappos et al. 2004). Für den Einsatz der rekombinanten Beta-Interferone bei der primär progredienten MS gibt es keine ausreichende Studienevidenz.

Kontraindikationen:

Bei den rekombinanten Beta-Interferonen handelt es sich um gentechnisch hergestellte Varianten des körpereigenen Fibroblasteninterferons. Bei bekannter Überempfindlichkeit dürfen diese Proteine nicht angewendet werden. Obwohl keine teratogenen Wirkungen oder Fetotoxizität der Beta-Interferone beschrieben wurden, durften sie initial nicht in der Schwangerschaft oder Stillzeit angewendet werden (s.u. zum aktualisierten Vorgehen). Sollte während der Behandlung eine Schwangerschaft eintreten, sollten die Substanzen beim Nachweis eines positiven Schwangerschaftstests abgesetzt werden (Boskovic et al. 2005, Ferrero et al. 2006). Zulassungsbeschränkungen bestehen ebenfalls bei Kindern unter 12 Jahren, schwerer Depression, nicht kontrollierter Epilepsie und hochgradiger Leber- und/oder Nierenfunktionseinschränkung.

Wirkungsweise:

Als großmolekulare, relativ hydrophile Substanzen müssen alle Beta-Interferone parenteral appliziert werden. Versuche mit oraler oder nasaler Applikation verliefen erfolglos. Aufgrund ihrer physikochemischen Eigenschaften ist ebenfalls nicht damit zu rechnen, dass Beta-Interferone in signifikanten Mengen die intakte Blut-Hirn-Schranke überwinden. Anhand der vorliegenden experimentellen Daten zur Wirkungsweise der Beta-Interferone ist davon auszugehen, dass vor allem der modulierende Effekt auf proinflammatorische Ereignisse (z.B. Zytokine, Adhäsionsmoleküle) sowie eine Verminderung der Th17-medierte Entzündungsreaktionen (Ramgolam et al. 2009) und eine Regulation phagozytierender Zellen in den Entzündungsherden eine wesentliche Rolle spielen. Ebenso konnte die Induktion von Proteinen mit antioxidativem und neurotrophem Potenzial *in vivo* nachgewiesen werden (Reder et al. 2008).

Nebenwirkungen:

Für alle Interferonpräparate gilt, dass zu Beginn der Therapie häufig grippeähnliche Nebenwirkungen mit Fieber, Schüttelfrost oder Myalgien auftreten, die einen wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben und deren Therapieadhärenz beeinflussen können. Diese Beschwerden lassen sich meist durch eine einschleichende Dosierung, abendliche Injektionen und die prophylaktische Gabe von 0,5–1 g Paracetamol oder 400–800 mg Ibuprofen 30 Minuten vor der Injektion kupieren. Bei den subkutan applizierten IFN- β 1b- und IFN- β 1a-Präparaten können Reizungen, wie Schmerzen, Rötungen oder Verhärtungen an der Einstichstelle auftreten. Selten wurden auch Hautnekrosen an der Einstichstelle berichtet. Bei der neuen Formulierung des IFN- β 1a Rebif wurde ein geringeres Maß an lokalen Injektionsreaktionen beobachtet (Giovannoni et al. 2007). Gelegentlich wurden verstärkte Regelblutungen während der Therapie beschrieben. Das Auftreten von Autoimmunthyreoiden ist als seltene Nebenwirkung zu betrachten (Kreisler et al. 2003). Nicht eindeutig geklärt ist das Auftreten von Depressionen unter der Therapie mit Beta-Interferonen. Da diese Symptome generell bei MS-Patienten häufiger auftreten, sollte ihnen erhöhte Aufmerksamkeit zugewendet und ggf. frühzeitig eine antidepressive Therapie eingeleitet werden (Porcel et al. 2006, Patti et al. 2011).

Da es sich bei den rekombinanten Interferonen um potenziell immunogene Substanzen handelt, lassen sich neutralisierende Antikörper (NAB) unter der Therapie mit den rekombinanten Beta-Interferonen im Serum der Patienten nachweisen (Ross et al. 2000, Bertolotto 2004). Die Wirksamkeit der Beta-Interferone nimmt unabhängig vom Präparat bei anhaltend hochtitrigen NAB ab (Sorensen et al. 2003). Daher sollte die individuelle Wirksamkeit von IFN- β vorwiegend anhand klinischer Verlaufsuntersuchungen und ggf. unter kritischer Würdigung standardisiert durchgeführter Verlaufs-MRTs erfasst werden (Rieckmann et al. 2004, Hemmer et al. 2005).

Für alle IFN- β -Präparate liegen mittlerweile Langzeitbeobachtungen von bis zu 21 Jahren vor, die zeigen, dass im Verlauf der Behandlung nicht mit neuen, schwerwiegenden Nebenwirkungen gerechnet werden muss und somit die Sicherheit auch in der langjährigen Anwendung bestätigt ist (Bermel et al. 2010, Cohen u. Rivera 2010, Reder et al. 2010). Verschiedene Verlaufsbeobachtungen ergaben – wenn auch mit den bekannten Einschränkungen retrospektiver Analysen – Hinweise auf eine anhaltende Wirksamkeit der Beta-Interferone in der Langzeitanwendung.

Hinweise zur Anwendung:

Vor Beginn einer immunmodulatorischen Therapie mit einem Beta-Interferon soll die Indikation genau überprüft und eine ausführliche Aufklärung über Wirkung und Nebenwirkungen des anzuwendenden Präparates und der Applikationshilfen durchgeführt werden. Hierdurch kann nachweislich die Therapieadhärenz beim Patienten erhöht werden (Portaccio et al. 2008). Es empfiehlt sich, zur besseren Abschätzung der Wirkung vor Beginn der Therapie eine quantitative neurologische Untersuchung und eine MRT-Untersuchung (zumindest vom Kopf) durchzuführen (Rieckmann et al. 2004). Eine initiale Laboruntersuchung unter Einschluss des Blutbildes und der Transaminasen ist obligat. Weiterhin sollte eine Gammopathie ausgeschlossen sein (Gold u. Hartung 2008), da in diesem Kontext ein letal verlaufendes Capillary-Leak-Syndrom aufgetreten ist.

Unter der Therapie sollten die genannten Blutwerte initial monatlich und nach einem Viertel Jahr kontrolliert werden. Bei Abweichungen (gemäß Toxizitätsgrad III und mehr) sollte eine Reduktion der Dosis oder auch ggf. ein Aussetzen der Therapie bis zur Normalisierung der Blutwerte erfolgen.

Da sich in neueren Untersuchungen keine erhöhte Spontanabortrate unter der Behandlung zeigte, wurde die Beta-Interferongabe bis zum Nachweis einer Schwangerschaft freigegeben (Sandberg-Wollheim et al. 2005).

Bei Hinweisen auf ein Therapieversagen ist die Bestimmung von NAB sinnvoll. Bei mindestens zweimaligem Nachweis hochtitriger NAB (entsprechend der Befundmitteilung des ausführenden Labors) soll bei Verdacht auf ungenügende Therapiewirkung die IFN- β -Therapie beendet und auf ein anderes Behandlungskonzept umgestellt werden. Bei klinisch eindeutigem Therapieversagen muss vor Umstellung der Immuntherapie die zweite NAB-Bestimmung nicht abgewartet werden (MSTKG 2008). Effektive Maßnahmen zur Reduktion der NAB sind bisher nicht belegt (MSTKG u. Rieckmann 2006).

Vergleichsstudien:

Für die subkutan applizierten IFN- β -Präparate zeigte sich in klinischen Zulassungsstudien eine dosisabhängige Wirksamkeit bei mehrmaliger Applikation pro Woche. Allerdings konnte im Rahmen der BEYOND-Studie kein Unterschied zwischen der zugelassenen 250- μ g-Dosis und 500 μ g s.c. jeden zweiten Tag gefunden werden (O'Connor et al. 2009); hier war zudem der Studienarm mit Glatirameracetat vergleichbar wirksam. Negative Studienergebnisse ergaben sich auch beim Vergleich von wöchentlichen

30 µg vs. 60 µg IFN-β1a i.m. (Clanet et al. 2002) sowie der einmal wöchentlichen Anwendung von s.c. IFN-β1a in den beiden Dosierungen von 22 µg und 44 µg (Freedman et al. 2005).

Von den bisher publizierten direkten Vergleichsstudien der IFN-β-Präparate bei schubförmiger MS erfüllen nur wenige die Kriterien einer Klasse-I-Evidenz. In der sog. EVIDENCE-Studie wurde Rebif (3 × 44 µg IFN-β1a pro Woche s.c.) gegen Avonex (1 × 30 µg IFN-β1a pro Woche i. m.) hinsichtlich eines Wirksamkeitsunterschiedes bezüglich Schubfreiheit getestet. Es zeigten sich signifikant bessere Effekte von Rebif gegenüber Avonex hinsichtlich Schubrate, Zeit bis zum nächsten Schub und MRT-Aktivität, die auch noch nach 16 Monaten nachweisbar waren (Panitch et al. 2005). Die Krankheitsprogression als Ausdruck zunehmender Behinderung (gemessen mittels EDSS) unterschied sich allerdings nicht signifikant zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Bei Patienten, die nach Abschluss der Vergleichsstudie auf die Hochdosistherapie mit Rebif 3 × 44 µg pro Woche wechselten, fand sich im weiteren Verlauf eine signifikant erniedrigte Schubrate (Schwid et al. 2005). Allerdings ist die Aussagekraft dieser Nachfolgestudie aus einer Reihe von methodischen Gründe eingeschränkt, unter anderem weil die Patienten – und nach der Umstellung – auch die beurteilenden Ärzte nicht mehr verblindet waren.

In einer zweiten Studie zum Vergleich von IFN-β-Präparaten, der sog. INCOMIN-Studie, wurde in einem für Patienten und untersuchende Neurologen offenen Design randomisiert Betaferon in der üblichen Dosierung von 250 µg IFN-β1b s.c. jeden zweiten Tag mit Avonex 30 µg IFN-β1a i.m. einmal pro Woche über einen Zeitraum von 2 Jahren verglichen (Durelli et al. 2002). Die MRT-Auswertung erfolgte zentral und verblindet. Unter Betaferon-Behandlung fanden sich eine höhere Anzahl schubfreier Patienten und eine geringere Zunahme der Läsionslast im kraniellen MRT-Scan als unter Avonex. Problematisch an dieser Studie bleibt, dass die untersuchenden Neurologen nicht gegenüber der applizierten Medikation verblindet waren und somit ein wichtiger Qualitätsstandard für zulassungsrelevante MS-Studien nicht erfüllt wurde. In der dritten Studie wurde Betaferon ebenfalls prospektiv im offenen, randomisierten Design mit Rebif 22 µg IFN-β1a 1 × pro Woche s.c. verglichen (Koch-Henriksen et al. 2006). Hierbei fanden sich für die Schubrate innerhalb von 24 Monaten und die Zeit bis zum Auftreten des ersten Schubes unter Medikation keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Therapieregimen.

Die kürzlich vorgestellten Ergebnisse der REFLEX-Studie ergaben bei Patienten mit KIS eine Überlegenheit von 3 × pro Woche s.c. appliziertem IFN-β1a gegenüber den Patienten, die dieses Präparat nur 1 × pro Woche s.c. erhielten (Anonymous 2011). Darauf basiert die gerade erfolgte Zulassung auch dieses Interferon-Präparates für das KIS.

Erstmals liegen nun auch Ergebnisse direkter, großer Vergleichsstudien von Beta-Interferonen und Glatirameracetat bei schubförmiger MS vor. Sowohl im Vergleich von IFN-β1b (250 µg vs. 500 µg) vs. 20 mg Glatirameracetat (BEYOND) als auch bei der Head-to-Head- Studie REGARD mit IFN-β1a 3 × 44 µg s.c. vs. 20 mg Glatirameracetat s.c. ergaben sich im primären Studienendpunkt (Zeitraum bis zum Auftreten des nächsten Schubes) keine Unterschiede (Mikol et al. 2008, O'Connor et al. 2009). Für das mögliche Umsetzen bei Nichtwirksamkeit eines Wirkprinzips auf das jeweils andere, also von Interferon auf Glatirameracetat und umgekehrt, ergibt sich formal die Empfehlungsstärke **0**. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass einzelne Patienten spezifischer auf das jeweils andere Basistherapeutikum reagieren. Hierzu wären belastbare Prädiktoren und sog. Surrogatmarker des Therapieansprechens sinnvoll. Bei leichten Schüben kann man eine solche Umstellung innerhalb der Basistherapie erwägen, bevor man eine Therapieeskalation durchführt.

Fazit:

- Die mittlerweile über 20-jährige Erfahrung mit den rekombinanten Beta-Interferonen in der Behandlung der MS belegen deren gutes Nutzen-Risiko-Profil in der Basistherapie.
- Neben dem prophylaktischen Einsatz der Beta-Interferone beim schubförmigen Verlauf liegen ebenfalls überzeugende Studiendaten sowie die Zulassung zum Einsatz beim KIS vor.
- In vitro und in der frühen Behandlungsphase gibt es Hinweise für eine Dosis-Wirkungsbeziehung der Interferone. Allerdings gibt es keine sicheren Belege für einen Wirksamkeitsunterschied bei der Langzeitbehandlung. Bei persistierenden Schüben unter niedrigdosiertem IFN- β kann ein Therapiewechsel auf ein höher dosiertes Präparat erwogen werden.
- Die verlaufsmodifizierende Wirkung der Beta-Interferone ist bei SPMS an das Vorhandensein klinisch oder MR-tomografisch nachweisbarer schubförmiger auftretender Entzündungsaktivität gebunden. Bei PPMS sind IFN- β -Präparate nicht wirksam.

5.3 Intravenöse Immunglobuline (IVIg)

Intravenöse Immunglobuline (IVIg) sind für die Therapie der MS nicht zugelassen. Es liegt eine Reihe von placebokontrollierten Studien während unterschiedlicher Stadien der MS vor:

RRMS:

Eine Metaanalyse von 4 placebokontrollierten Studien umfasste insgesamt 265 Patienten mit RRMS (Sorensen et al. 2002). Es zeigte sich ein signifikanter Benefit auf die Parameter jährliche Schubrate, Anteil schubfreier Patienten und EDSS sowie ein Trend beim Anteil der Patienten, die sich klinisch verschlechterten. Die in dieser Studie berücksichtigten Studien waren jedoch alle wesentlich kleiner als die zulassungsrelevanten Studien zu anderen Präparaten. Auch waren Design und Dosierung der IVIg unterschiedlich. Surrogatparameter wie z.B. die MRT wurden nur bei einem kleinen Teil der Patienten untersucht. Eine neuere Studie (PRIVIG-Studie) verglich 2 Dosierungen (0,2 g/kg KG und 0,4 g/kg KG) IVIg mit Placebo bei 127 Patienten mit RRMS (Fazekas et al. 2008). Es zeigten sich keine Unterschiede im Anteil schubfreier Patienten oder in den MRT-Parametern. Angesichts dieser wenig überzeugenden Daten sollten IVIg bei RRMS wenn überhaupt nur als Ausweichpräparat bei Nichtwirksamkeit und/oder Unverträglichkeit anderer Substanzen eingesetzt werden. Aufgrund der zunehmenden Zahl anderer auch zugelassener Therapien wird diese Situation jedoch in der Praxis selten auftreten. Eine entsprechende Stellungnahme des Off-Label-Ausschusses des BfArM liegt vor (21.06.2010, www.bfarm.de).

KIS:

Es liegt lediglich eine monozentrisch, placebokontrollierte Studie zu IVIg bei 91 KIS-Patienten vor (Achiron et al. 2004b). Obwohl die Wahrscheinlichkeit, einen zweiten klinischen Schub zu entwickeln, signifikant reduziert wurde, ist die Evidenz aus dieser kleinen Studie nicht vergleichbar mit den Daten der zugelassenen Therapien beim KIS (Beta-Interferone und Glatirameracetat). Daher kann keine priorisierte Empfehlung zur Gabe von IVIg bei KIS gegeben werden.

SPMS/PPMS:

Zwei Studien haben die Wirkung von IVIg bei sekundär chronisch progredienter MS (SPMS) untersucht, wobei bei einer der beiden Studien auch primär chronisch progrediente Patienten (PPMS) eingeschlossen wurden (Hommes et al. 2004, Pohlau et al. 2007). Beide Studien zeigten keinen Effekt der IVIg auf die Progredienz der Erkrankung bei SPMS. Bei den PPMS-Patienten kam es zwar zu einer signifikanten

Verlängerung der Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression, allerdings beruhen diese Daten aufgrund einer hohen Abbruchrate auf lediglich 16 Patienten mit PPMS (Pohlau et al. 2007). Die Gabe von IVIg bei SPMS oder PPMS ist somit nicht indiziert.

Schubtherapie:

Insgesamt 3 Studien haben die Wirkung von IVIg placebokontrolliert als Add-on-Therapie zu Steroiden im akuten Schub bzw. bei Optikusneuritis untersucht (Sorensen et al. 2004, Visser et al. 2004, Roed et al. 2005). In keiner der Studien konnte ein verbessertes Outcome durch die IVIg erzielt werden. Dies könnte auch an der prinzipiell guten Prognose der meisten Schübe liegen. Somit ist die Gabe von IVIg zur Schubtherapie nicht indiziert. In einer kleinen offenen Untersuchung wurden bei 23 Patienten mit steroidrefraktärer Optikusneuritis IVIg eingesetzt (Tselis et al. 2008) und eine Verbesserung des Visus bei 78 % der Patienten beobachtet, im Gegensatz zu nur 12,5 % einer Kontrollgruppe. Ob IVIg eine Alternative zur Plasmapherese bei steroidrefraktären Schüben sein könnten, müssen jedoch künftige Studien erst zeigen.

Schwangerschaft:

Aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils können IVIg auch während der Schwangerschaft und postpartal während des Stillens eingesetzt werden. Mehrere offene Studien haben eine Reduktion der postpartal erhöhten Schubrate durch IVIg postuliert (Achiron et al. 1996, Haas 2000, Achiron et al. 2004a). Eine zwar kontrollierte Studie mit 2 unterschiedlichen Dosen IVIg hat keinen Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen aufzeigen können (Haas u. Hommes 2007). Da diese Studie keinen Placeboarm hatte, kann daraus die Wirksamkeit von IVIg zur Verhinderung von postpartalen Schüben nicht sicher gefolgert werden. Bei sehr hoher Schubaktivität kann ein individueller Heilversuch in Erwägung gezogen werden. Entsprechend hat sich der Off-Label-Ausschuss der BfArM geäußert (www.bfarm.de).

Regeneration:

Aus tierexperimentellen Untersuchungen wurde eine remyelinisierende, regenerative Wirkung von Immunglobulinen abgeleitet, die aber meist zur IgM-Klasse gehörten. Placebokontrollierte klinische Studien bei MS-Patienten mit anhaltendem neurologischem Defizit konnten jedoch keine klinische Besserung nachweisen (Noseworthy et al. 2000, Stangel et al. 2000, Noseworthy et al. 2001), sodass keine Indikation für den Einsatz von IVIg zur Regeneration besteht.

5.4 Praktische Aspekte der Therapie mit Glatirameracetat

Indikation:

Glatirameracetat hat als immunmodulatorische Therapie eine Zulassung für 2 Patientengruppen:

- Patienten mit einem sog. klinisch isolierten Syndrom (KIS) und einem hohen Risiko, eine klinisch gesicherte Multiple Sklerose zu entwickeln
- ambulante Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS)

Glatirameracetat soll nicht zur Therapie der primär chronisch progredienten Multiplen Sklerose verwendet werden, wofür es auch keine Zulassung gibt.

Analog zu den IFN- β -Präparaten ist die Definition eines „hohen“ Risikos, eine klinisch gesicherte MS zu entwickeln, seitens der Zulassungsbehörden nicht näher definiert. Basierend auf einer retrospektiven

Analyse der Daten zu IFN- β 1a i.m. wurde eine sog. „Hochrisikogruppe“ definiert als Patienten, die mindestens 9 T2-Läsionen und eine Kontrastmittel aufnehmende Läsion in der MRT zeigten. Dieser Befund konnte in der Studie mit IFN- β 1b s.c. nicht reproduziert werden. Neuere Untersuchungen deuten darauf hin, dass das Risiko einer Konversion von einem KIS zu einer klinisch gesicherten MS in Abhängigkeit der Erfüllung der sog. Barkhof-Kriterien steht: Je mehr diese 4 definierten Kriterien zum Zeitpunkt des ersten MRT-Scans bei KIS erfüllt sind, desto höher ist das Risiko einer Konversion. Der Nachweis oligoklonaler Banden im Liquor erhöht dieses Risiko zusätzlich.

Kontraindikationen:

Glatirameracetat sollte nicht angewandt werden, wenn eine Überempfindlichkeit gegenüber der Substanz oder Mannitol besteht mit dem Risiko, allergisch auf die Injektion zu reagieren.

Dosierung:

Glatirameracetat wird in einer Dosierung von 20 mg einmal täglich subkutan injiziert. Das Sicherheitsprofil bei Jugendlichen von 12–18 Jahren, die täglich 20 mg erhalten, ist offensichtlich mit dem von Erwachsenen vergleichbar.

In einer prospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass eine Verdopplung der Dosis die Wirksamkeit der Substanz, gemessen an klinischen und MRT-Endpunkten, nicht verbessert (Comi et al. 2011) und somit die bisherige Standarddosis von 20 mg pro Tag beibehalten werden soll. Gegenwärtig werden Studien durchgeführt, die eine Änderung der Applikationsfrequenz untersuchen.

Besondere Hinweise:

- **Schwangerschaft, Stillzeit:** Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte eine wirksame Empfängnisverhütung in Erwägung gezogen werden. Über ein potenzielles Risiko für Schwangerschaft, Embryo-/Fetalentwicklung, Geburt und postnatale Entwicklung sind keine Daten bekannt. Glatirameracetat ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Ausreichende Daten zur Anwendung von Glatirameracetat während der Stillzeit liegen nicht vor. Es ist daher eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung geboten.
Die praktische Erfahrung im klinischen Einsatz von Glatirameracetat hat gezeigt, dass der Eintritt einer Schwangerschaft unter dieser Substanz unproblematisch ist. Hinweise auf ein erhöhtes Malformationsrisiko oder eine erhöhte Frühabortrate gibt es nicht. Daher ist es häufig geübte Praxis, eine laufende Therapie mit Glatirameracetat erst bei Eintritt einer Schwangerschaft abzusetzen.
- **Impfungen:** Umfassende Untersuchungen zu Impfungen und Glatirameracetat liegen nicht vor. Aus den vorhandenen Daten lässt sich aber kein Hinweis darauf finden, dass Glatirameracetat einen Impferfolg einschränkt.

Nebenwirkungen:

Am häufigsten finden sich lokale Nebenwirkungen an der Injektionsstelle (70 % der behandelten Patienten in der placebokontrollierten Studie): Erythem, Schmerz, Quaddelbildung, Pruritus, Entzündung. Eine lokale Lipoatrophie kann häufig kosmetisch beeinträchtigend sein. Bei 31 % der Patienten, die mit Glatirameracetat behandelt wurden, kam es wenigstens einmal zu einer unmittelbaren Post-Injektions-Reaktion. Weitere potenziell angeführte, aber nach unserer Erfahrung sehr seltene Nebenwirkungen umfassen Infektionen (Bronchitis, Gastroenteritis, Herpes simplex, Otitis media, Rhinitis, Candida-Mykosen), Lymphadenopathie, abnormale Leberfunktionstests, Funktionsstörung der Augen, Erbrechen,

Tremor, Gewichtszunahme.

Untersuchungen vor Beginn der Glatirameracetat-Therapie:

Ein Ausgangs-MRT-Scan des Schädels, ggf. des Rückenmarks, sollte vor Behandlungsbeginn mit Glatirameracetat vorliegen (nicht älter als 12 Monate), um für den weiteren Therapieverlauf über einen Ausgangsbefund zu verfügen. Bezüglich des Abstands und Maßnahmen bei Vortherapien benötigen Patienten, die mit einer immunmodulatorischen oder -suppressiven Therapie vorbehandelt sind, ggf. ein Monitoring bezüglich der Vortherapie, nicht jedoch spezifisch mit Blick auf die Immunmodulation mit Glatirameracetat.

Während der Glatirameracetat-Therapie:

Monitoring und Maßnahmen unter Glatirameracetat beschränken sich auf Anamnese und Untersuchung, Blutbild und Serumchemie (inkl. Leber-/Nierenwerte) sowie einen Schwangerschaftstest vor Therapiebeginn.

Regelmäßige neurologische Kontrolluntersuchungen sollten durch MS-erfahrene Behandler erfolgen. Schübe, die unter Glatirameracetat auftreten, können nach Standardvorgaben mit Cortison bzw. mittels einer Plasmapherese therapiert werden. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegen keine Erkenntnisse über die notwendige Mindestbehandlungsdauer vor. Bisher gibt es keine Hinweise für mit Therapiedauer zunehmende Langzeitrisiken. Ebenso deuten aktuelle Studien darauf hin, dass es keinen signifikanten Unterschied im Eintritt der Wirkung zwischen Glatirameracetat und IFN- β gibt und bereits erste Effekte nach wenigen Wochen gemessen werden können.

5.5 Eskalationstherapie mit Fingolimod oder Natalizumab

Indikation für Fingolimod und Natalizumab:

Beide Substanzen (Fingolimod und Natalizumab) sind in Deutschland in erster Linie zur krankheitsmodifizierenden Monotherapie der hochaktiven, schubförmig remittierend verlaufenden Multiplen Sklerose (RRMS) zugelassen. Interessanterweise standen diese Indikationen nicht im Fokus der Zulassungsstudien, scheinen sich aber im Alltag zu bewähren. Fingolimod und Natalizumab können bei 2 Patientengruppen eingesetzt werden: Zum einen kommen Patienten für die Behandlung mit Fingolimod/Natalizumab infrage, die unter einem Basistherapeutikum (Beta-Interferon-Präparat oder Glatirameracetat) im vorhergehenden Jahr mindestens einen Schub hatten und mindestens 9 T2-hyperintense Läsionen oder mindestens eine Gadolinium anreichernde Läsion im kraniellen MRT-Scan aufweisen. Zum anderen können Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose auch primär mit Fingolimod/Natalizumab behandelt werden, wenn 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression im Jahr zuvor aufgetreten sind und in der kraniellen MRT eine oder mehrere Gadolinium anreichernde Läsionen oder eine signifikante Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten (6–12 Monate alten) MRT-Aufnahme nachweisbar sind.

5.5.1 Fingolimod

Kontraindikationen:

Fingolimod ist kontraindiziert bei schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh C), bei malignen Erkrankungen, bei chronischen und schweren aktiven Infektionen sowie bei angeborener oder erworbener Immundefizienz. Fingolimod darf nicht in der Schwangerschaft verabreicht werden. Fingolimod sollte nicht

angewandt werden bei Patienten mit AV Block II° und III°, bei Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen (COPD) und bei Patienten mit Makulaödem.

Besondere Hinweise:

- **Schwangerschaft, Stillzeit:** Frauen im gebärfähigen Alter sind auf eine wirksame Empfängnisverhütung aufmerksam zu machen. Eine Medikamenteninteraktion zwischen Fingolimod und oralen Kontrazeptiva ist nicht zu erwarten. Da die Elimination von Fingolimod nach Absetzen des Medikaments etwa 2 Monate dauert, sollte Fingolimod mindestens 3 Monate vor einer gewünschten Konzeption abgesetzt werden. Eine unerwartete Schwangerschaft unter Fingolimod ist aber keine zwingende Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch. Fingolimod soll in diesem Fall sofort abgesetzt werden.
- **Impfungen:** Die Wirksamkeit von Impfungen kann während und bis zu 2 Monate nach Absetzen von Fingolimod eingeschränkt sein. Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen ist unter der Therapie mit Fingolimod zu vermeiden.
- **Infektionen:** Patienten mit akuten oder chronischen Infektionen sollten keine Therapie mit Fingolimod beginnen. Bei akuten Infektionen unter Fingolimod sind unverzüglich Maßnahmen zur Diagnostik und Therapie einzuleiten. Dies gilt insbesondere bei Verdacht auf (Re)-Aktivierung von Viren der Herpesgruppe (z.B. Herpes zoster, HSV-Enzephalitis). Sollten sich Zeichen einer Immunkompromittierung zeigen (z.B. Infekthäufung, Aktivierungen latenter Viren, opportunistische Infektionen), ist Fingolimod sofort abzusetzen.

Dosierung:

Fingolimod wird bei RRMS als Kapsel mit 0,5 mg einmal täglich oral eingenommen. Die Kapsel kann mit oder ohne Nahrung zu sich genommen werden. Dosisanpassungen nach Gewicht, Geschlecht oder ethnischer Zugehörigkeit werden nicht vorgenommen. Bei leichter Leberinsuffizienz ist keine Anpassung der Dosis notwendig.

Pharmakokinetik:

Fingolimod wird bei oraler Gabe innerhalb von 12–16 Stunden resorbiert. Die Substanz wird über die mischfunktionelle Oxigenase Cyp P450 4F2 metabolisiert. Allerdings trägt Cyp P450 3A4 auch zur Metabolisierung von Fingolimod bei, sodass Cyp-3A4-Inhibitoren (wie z.B. Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Clarithromycin oder Telithromycin) zu einer Erhöhung der Fingolimod-Konzentration führen können. Die Eliminationshalbwertszeit von Fingolimod und Fingolimod-Phosphat beträgt 6–9 Tage. Bei täglicher Gabe wird nach 1–2 Monaten die Steady-State-Konzentration im Plasma erreicht. Weder Dialyse noch Plasmaphereseverfahren führen zu einer Elimination von Fingolimod aus dem Körper.

Untersuchungen vor Beginn der Fingolimod-Therapie:

Durch eine sorgfältige Anamnese und klinische Untersuchung sollte gezielt nach dem Vorliegen möglicher Kontraindikationen gesucht werden. Anamnese und Untersuchung müssen ebenso wie eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten detailliert dokumentiert werden.

- **Labor-Basisprogramm:** Die Bestimmung von Blutbild plus Differenzialblutbild, Leberwerten (GOT, GPT, GGT, Bilirubin), BSG- und VZV-Serologie sowie ein Schwangerschaftstest sollten durchgeführt werden. Die Durchführung einer Hepatitis-B- und -C-Serologie sowie einer HIV-Serologie ist empfehlenswert. Bei Verdacht auf TBC in der Vorgeschichte sollte ein TB-Test durchgeführt und ggf.

ein Röntgen-Thorax veranlasst werden. Bei VZV-seronegativen Patienten soll eine Impfung gegen VZV durchgeführt werden (Lebendimpfstoff). Die Behandlung mit Fingolimod kann frühestens 4 Wochen nach Durchführung der Impfung begonnen werden.

- **MRT:** Ein MRT-Scan des Schädels (nicht älter als 3–6 Monate) muss bei Behandlungsbeginn mit Fingolimod vorliegen, einerseits im Sinne einer korrekten Indikationsstellung, andererseits mit dem Ziel, im Fall einer Krankheitsprogression oder im Fall unvorhergesehener Nebenwirkungen über einen Ausgangsbefund zu verfügen.
- **EKG:** Ein aktuelles EKG (nicht älter als 4 Wochen) soll bei Behandlungsbeginn zum Ausschluss höhergradiger AV-Blockierungen vorliegen. Alle Patienten sollten für den Zeitraum von 6 Stunden nach Einnahme der ersten Kapsel Fingolimod auf Zeichen und Symptome einer Bradykardie per Monitorüberwachung und Langzeit-EKG überwacht werden; sollten die EKG Veränderungen weiter bestehen, muss der Überwachungszeitraum ausgedehnt werden. Diese verschärfte Überwachung wurde aufgrund eines unklaren Todesfalls in den USA nach Ersteinnahme eingeführt, wenngleich die genauen Todesumstände und Zusammenhänge noch unklar sind. Bei einer (reversiblen) Bradykardie unter 40/min nach Ersteinnahme soll auch nach Einnahme der zweiten Kapsel Fingolimod eine 6-stündige Überwachung auf Zeichen einer Bradykardie erfolgen. Wird Fingolimod länger als 2 Wochen ausgesetzt, können die Erstdosierungseffekte auf die Herzfrequenz erneut auftreten. In diesem Fall ist wie bei einer Ersteinstellung zu verfahren.
- **Ophthalmologische Untersuchungen:** Vor Beginn der Behandlung mit Fingolimod sollte eine ophthalmologische Beurteilung des Augenhintergrunds zum Ausschluss eines Makulaödems erfolgen. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für ein Makulaödem (d.h. bei Diabetikern oder Patienten mit einer Uveitis in der Anamnese) muss vor Behandlungsbeginn mit Fingolimod immer eine ophthalmologische Untersuchung durchgeführt werden. 3–4 Monate nach Behandlungsbeginn mit Fingolimod soll bei allen Patienten eine ophthalmologische Untersuchung des Augenhintergrundes durchgeführt werden.
- **Dermatologische Untersuchungen:** Durch eine dermatologische Untersuchung sollten Präkanzerosen der Haut ausgeschlossen werden, insbesondere bei Risikopatienten für kutane Neoplasien.

Wartezeiten:

- Bei behandlungsnaiven Patienten und bei Patienten, die mit einem Basistherapeutikum wie einem **Beta-Interferon** oder **Copaxone** vorbehandelt waren, kann ohne Wartezeit und ohne weitere spezifische Zusatzdiagnostik mit der Einnahme von Fingolimod begonnen werden.
- Patienten, die mit **Natalizumab** vorbehandelt waren, sollten unter Berücksichtigung der Eliminationshalbwertszeiten von Natalizumab einen Mindestabstand von 8 Wochen einhalten, bevor mit der Einnahme von Fingolimod begonnen wird. Man muss annehmen, dass die Erwägung, eine immunprophylaktische Therapie von Natalizumab auf Fingolimod umzustellen, auf dem Boden eines besonderen klinischen Handlungsdruckes entsteht. Die periphere Immunkompetenz muss bei Patienten, die ≥ 18 Monate dauerhaft auf einer Therapie mit Natalizumab waren, hergestellt sein, soweit dies im Differenzialblutbild nachweisbar ist.
- Bei Patienten, die mit **Azathioprin**, **Methotrexat** oder **Mitoxantron** vorbehandelt waren, ist eine Auswaschphase von mindestens 3–6 Monaten einzuhalten. Über die Erstellung eines Differenzialblutbildes hinaus wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung mit Fingolimod einen kompletten Immunstatus zu erheben, d.h. Differenzialblutbild, CD4-T-Zellen, CD8-T-Zellen, CD19-B-Zellen, um eine mögliche Knochenmarksdepression mit resultierender peripherer Zytopenie

auszuschließen. Anders als bei Natalizumab ist bei den im eigentlichen Sinne antiproliferativ wirkenden immunsuppressiven Medikamenten davon auszugehen, dass ein Differenzialblutbild sowie eine durchflusszytometrische Analyse der Lymphozyten-Subpopulationen im peripheren Blut das Vorliegen von Immunkompetenz anzeigen können. Das gilt auch für die zelldepletierend wirkenden monoklonalen Antikörper Rituximab und Alemtuzumab.

- Bei Patienten, die mit **Rituximab** oder **Alemtuzumab** vorbehandelt waren, sollte die Karenzzeit vor Beginn mit Fingolimod mindestens 6 Monate betragen.
- Patienten, die mit anderweitigen **Studienmedikamenten** vorbehandelt waren (z.B. BG12, Teriflunomid, Laquinimod, Daclizumab), sollten eine Karenzzeit von 3–6 Monaten vor der Behandlung mit Fingolimod einhalten. Ein kompletter Immunstatus inklusive Differenzialblutbild, CD4-T-Zellen, CD8-T-Zellen und CD19-B-Zellen muss auch hier erhoben werden. Wie für jegliche immunmodulierende oder immunsuppressive Vorbehandlung gilt, dass Effekte der Therapien auf das Immunsystem (z.B. Zytopenie) abgeklungen sein sollten, bevor die Einnahme von Fingolimod begonnen wird.

Monitoring und Maßnahmen unter Fingolimod:

- **Blutbild plus Differenzialblutbild** sollen 2 und 4 Wochen nach Behandlungsbeginn kontrolliert werden. Danach sind Laborkontrollen alle 3–6 Monate notwendig. Bei einer Lymphopenie unter 200/ μ l (bestätigt in einer zweiten Messung nach 2 Wochen) muss Fingolimod abgesetzt werden. Ein Differenzialblutbild muss dann in 2-wöchentlichen Abständen durchgeführt werden und Fingolimod kann erst wieder angesetzt werden, wenn der absolute Lymphozytenwert über 600/ μ l liegt.
- Die **Leberwerte** (GOT, GPT, GGT) sollen 2 und 4 Wochen nach Behandlungsbeginn und danach in 3- bis 6-monatlichen Abständen kontrolliert werden. Bei einem Anstieg der Lebertransaminasen über 5 \times ULN (upper limit of normal) müssen wöchentliche Kontrollen von GOT, GPT, GGT sowie Serum-Bilirubin und alkalischer Phosphatase durchgeführt werden. Bei einem wiederholten Anstieg der Lebertransaminasen über 5 \times ULN muss Fingolimod permanent abgesetzt werden.
- Nach dem ersten Behandlungsmonat und dann vierteljährlich sollen **klinisch neurologische Kontrolluntersuchungen** durchgeführt werden, ggf. unter Hinzuziehung von MS-behandlungserfahrenen Ärzten (z.B. MS-Zentren). Trotz der großen Zahl von Patienten, die mit Fingolimod in den Studien behandelt wurden, besteht die Möglichkeit, dass seltene, aber schwerwiegende Nebenwirkungen bisher nicht erfasst wurden. Eine engmaschige klinische Beobachtung erscheint deshalb in der ersten Phase unmittelbar nach Zulassung des Medikaments angezeigt.
- Zur Beurteilung des Behandlungserfolges sowie zur möglichen Einschätzung differenzialdiagnostisch relevanter Komplikationen der Therapie sollte einmal jährlich eine **MRT** durchgeführt werden.
- Eine **ophthalmologische Untersuchung** des Augenhintergrundes soll 3–4 Monate nach Beginn der Fingolimod-Therapie mit der Frage durchgeführt werden, ob ein Makulaödem vorliegt. In jedem Fall soll eine ophthalmologische Untersuchung des Augenhintergrundes erfolgen, wenn unter Fingolimod-Therapie Sehstörungen auftreten, die nicht einer Optikusneuritis zugeordnet werden können. Bei Diabetikern und Patienten mit Uveitis in der Vorgeschichte sollten darüber hinaus regelmäßige (z.B. halbjährliche) Untersuchungen des Augenhintergrundes durchgeführt werden.
- Bei Patienten ohne erhöhtes Risiko für einen Hauttumor ist eine **dermatologische Kontrolle** nach einem Jahr Fingolimod-Therapie sinnvoll. Bei Risikopatienten (aktinische Keratose, Basaliom-Anamnese) ist eine dermatologische Untersuchung nach einem Jahr dringend zu empfehlen.

- Bei Hinweisen auf Lungenfunktionsstörungen ist eine fachärztliche **pulmonologische Untersuchung** durchzuführen.

Während der Fingolimod-Therapie:

Schübe, die unter Fingolimod auftreten, können nach Standardvorgaben mit Cortison-Pulstherapie behandelt werden (unter begleitender Weiterführung der Fingolimod-Therapie). Ebenfalls möglich ist die Eskalationstherapie des MS-Schubes mittels Plasmapherese. Fingolimod wird aufgrund seiner Pharmakokinetik hier nicht eliminiert (s.o.).

Die zusätzliche Gabe von Immunmodulatoren (Beta-Interferone oder Copaxone), monoklonalen Antikörpern (Natalizumab) oder Immunsuppressiva (Azathioprin, Methotrexat, Mitoxantron) in Form einer Kombinationstherapie ist streng kontraindiziert.

Es ist zu beachten, dass bei Aussetzen von Fingolimod von mehr als 2 Wochen die Hinweise für die Erstdosis erneut gelten und einzuhalten sind.

Umstellen von Fingolimod auf andere MS-Therapeutika:

Bei Deeskalation von Fingolimod auf Beta-Interferone oder Copaxone wird empfohlen, eine mindestens 4-wöchige Karenzzeit einzuhalten und vor Beginn mit Beta-Interferonen oder Copaxone zum Ausschluss einer relevanten Lymphopenie ein Blutbild plus Differenzialblutbild durchzuführen.

Bei der Umstellung auf Natalizumab oder Mitoxantron wird empfohlen, eine mindestens 6- bis 8-wöchige Karenzzeit einzuhalten und einen kompletten Immunstatus (Differenzialblutbild, CD4-T-Zellen, CD8-T-Zellen und CD19-B-Zellen) zu erheben. Die Anfertigung eines cMRT-Scans als Ausgangsstatus ist vor dem Umstellen der Therapie auf Natalizumab erforderlich.

Therapiedauer:

Die maximale Dauer einer Therapie mit Fingolimod ist momentan nicht bekannt. Daten zur Behandlung von MS-Patienten mit Fingolimod basieren momentan im Wesentlichen auf 2-jährigen Studiendaten, wenn auch in kleineren Patientenzahlen längere Expositionszeiten bis zu inzwischen über 5 Jahre vorliegen. Eine 2-jährige Behandlung kann entsprechend dem genannten Risiko-Nutzen-Profil durchgeführt werden. Die Entscheidung über eine Weiterbehandlung mit Fingolimod nach 2 Jahren sollte dann in Abhängigkeit von der individuellen Wirksamkeit des Medikaments, unter Berücksichtigung bis dahin evtl. verfügbarer Sicherheitsdaten und nach erneuter Aufklärung des Patienten (informed consent) erfolgen.

5.5.2 Natalizumab

Kontraindikationen:

Natalizumab ist kontraindiziert bei progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML, aktuell oder in der Vorgeschichte) sowie anderen opportunistischen Infektionen (innerhalb der letzten 3 Monate), bei vorliegender HIV-Infektion, bei aktiven Malignomen (mögliche Ausnahmen: behandeltes Carcinoma in situ, mehr als 5–10 Jahre Rezidivfreiheit bei behandeltem Karzinom; reseziertes Basaliom) sowie bei Zustand nach Organtransplantation mit aktueller Immunsuppression.

Natalizumab ist bei Kindern unter 18 Jahren kontraindiziert. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Natalizumab bei Kindern unter 18 Jahren sind bisher noch nicht belegt. Es liegen jedoch erste kleinere Fallserien zur Anwendung vor, die keine zusätzlichen Risiken bei Kindern anzeigen.

Natalizumab sollte nicht angewandt werden, wenn eine Überempfindlichkeit gegen die Substanz oder einen der sonstigen Bestandteile besteht (beschrieben wurden ca. 4 % leichte bzw. 0,8 % schwere Hypersensitivitäts-Reaktionen). Bei Patienten mit systemischen Pilzinfektionen wie Candida und Aspergillus innerhalb der letzten 6 Monate (ausgenommen sind Soor und Hautpilze), bei Vorliegen chronischer oder rezidivierender bakterieller Infektionen (z.B. Tbc), bei aktiven Infektionen (Harnwegsinfekte, Lungenentzündung, chronisch aktive Hepatitis) und bei akuten Herpes-Infektionen (Herpes simplex oder Herpes zoster) bzw. Zoster-Reaktivierung innerhalb der letzten 3 Monate sowie bei anderen chronischen Virusinfektionen sollte Natalizumab ebenfalls nicht angewendet werden.

Besondere Hinweise:

- **Schwangerschaft und Stillzeit:** Frauen im gebärfähigen Alter sind auf eine wirksame Empfängnisverhütung aufmerksam zu machen. Wenn eine Frau unter Natalizumab schwanger wird, sollte die Beendigung der Therapie in Erwägung gezogen werden. Natalizumab ist während der Schwangerschaft prinzipiell kontraindiziert. Natalizumab darf in der Schwangerschaft nur verordnet werden, wenn es der behandelnde Arzt als notwendig erachtet. Bei explizitem Schwangerschaftswunsch einer Patientin kann die Therapie bis zum Eintreten der Schwangerschaft unter strenger Risiko-Nutzen-Abwägung fortgeführt werden, da die Krankheitsaktivität erst 2–6 Monate nach Absetzen des Medikaments wieder zunimmt. Zeitlich fällt dies häufig mit dem ersten Schwangerschaftstrimenon zusammen, in dem die Krankheitsaktivität wiederum rückläufig ist. Zudem zeigen die bisherigen Schwangerschaften unter Natalizumab keine wesentlichen Auffälligkeiten im Vergleich zur Normalpopulation.
Natalizumab geht in die Muttermilch über. Es ist allerdings nicht bekannt, ob dies Auswirkungen auf den Säugling hat. Bei Therapie mit Natalizumab darf daher sicherheitshalber nicht gestillt werden.
- **Impfungen:** Die Wirksamkeit von Impfungen kann während und bis zu 3 Monate nach Absetzen von Natalizumab eingeschränkt sein. Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen ist unter der Therapie mit Natalizumab zu vermeiden.
- **Infektionen:** Bei Patienten mit akuten oder chronischen Infektionen sollte keine Therapie mit Natalizumab begonnen werden. Bei akuten Infektionen unter Natalizumab sind unverzüglich Maßnahmen zu Diagnostik und Therapie einzuleiten. Sollten sich Zeichen einer Immunkompromittierung zeigen (z.B. Infekthäufung, Aktivierungen latenter Viren, opportunistische Infektionen) ist Natalizumab abzusetzen.

Dosierung:

Natalizumab wird als Infusion mit 300 mg alle 4 Wochen intravenös verabreicht. Jede Durchstechflasche enthält 15 ml Konzentrat (20 mg/ml) und wird vor Applikation mit 100 ml 0,9%iger NaCl-Lösung verdünnt. Dosisanpassungen nach Gewicht, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit müssen nicht vorgenommen werden.

Die Dauer der Infusion beträgt eine Stunde, die Nachbeobachtung eine weitere Stunde. Maßnahmen und Infrastruktur für die Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen müssen vorgehalten werden.

Pharmakokinetik:

Nach wiederholter Gabe von 300 mg Natalizumab werden maximale Serumkonzentrationen von ca. 110 ± 52 µg/ml erreicht. Der durchschnittliche Talspiegel im Steady-State liegt bei 23–29 µg/ml. Die mittlere Plasmahalbwertszeit liegt bei 16 ± 4 Tagen. Das Auftreten persistierender neutralisierender Antikörper

erhöht die Ausscheidung des Medikaments um das Dreifache (Aufreten bei ca. 6 % der Patienten in den ersten 3 Monaten, selten später als nach 9 Monaten). Mittels Plasmaaustausch oder Immunadsorption kann Natalizumab schneller aus dem Organismus eliminiert werden.

Untersuchungen vor Beginn der Natalizumab-Therapie:

Durch eine sorgfältige Anamnese und klinische Untersuchung sollte gezielt nach dem Vorliegen möglicher Kontraindikationen gesucht werden. Anamnese und Untersuchung müssen detailliert dokumentiert werden. Die dokumentierte Aufklärung der Patienten über die Therapie und deren Risiken muss mit einem entsprechenden Aufklärungsblatt mit Einwilligungserklärung zur Therapie erfolgen.

- **Labor-Basis-Programm:** Die Bestimmung von Blutbild plus Differenzialblutbild, Leberwerten (GOT, GPT, GGT), CRP ist obligat. Bei Patientinnen wird ein Schwangerschaftstest empfohlen. Der Status von CD4/CD8-T-Zellen (ggf. CD19-B-Zellen, NK-Zellen), Hepatitis-B- und -C-Serologie, HIV-Serologie, VZV-Serologie kann erhoben werden ebenso wie ein Tbc-Test. Zur Durchführung der HIV-Serologie ist eine Einverständniserklärung des Patienten erforderlich.
- **MRT:** Ein Referenz-MRT-Scan des Schädels soll vor Beginn der Behandlung mit Natalizumab durchgeführt werden (nicht älter als 3 Monate) mit dem Ziel, im Fall einer Krankheitsprogression oder im Fall unvorhergesehener Nebenwirkungen über einen Ausgangsbefund zu verfügen.

Wartezeiten:

- Bei behandlungsnaiven Patienten ist vor Therapiebeginn keine weitere Zusatzdiagnostik erforderlich.
- Bei Patienten, die mit **Interferon-beta-Präparaten** oder **Glatirameracetat** vorbehandelt waren ist eine Auswaschphase nicht notwendig, die Behandlung kann direkt erfolgen, vorausgesetzt, eventuelle Effekte der Therapien auf das Immunsystem (z.B. Zytopenie) sind abgeklungen. Es ist keine weitere Zusatzdiagnostik notwendig.
- Bei mit **Fingolimod** vorbehandelten Patienten sollte unter Berücksichtigung der Eliminationshalbwertszeiten von Fingolimod (6–9 Tage) und dem Andauern des biologischen Effekts ein Mindestabstand von 2 Monaten eingehalten werden, innerhalb derer sich die Leukozyten normalisiert haben müssen. Die Erwägung, eine immunprophylaktische Therapie von Fingolimod auf Natalizumab umzustellen, entsteht vermutlich auf dem Boden eines besonderen klinischen Handlungsdruckes. Die periphere Immunkompetenz muss bei den infrage kommenden Patienten hergestellt sein, soweit dies im Differenzialblutbild und Immunstatus nachweisbar ist.
- Bei Patienten, die mit **Azathioprin**, **Methotrexat** oder **Mitoxantron** vorbehandelt waren, wird empfohlen, eine Auswaschphase von mindestens 3 (Azathioprin, Methotrexat) bis 6 Monaten (Mitoxantron) einzuhalten. Über die Erstellung eines Differenzialblutbildes hinaus soll vor Beginn der Behandlung mit Natalizumab ein kompletter Immunstatus erhoben werden. Eventuelle Effekte der Therapien auf das Immunsystem (z.B. Zytopenie) müssen abgeklungen sein.
- Wenn Patienten mit **Rituximab** oder **Alemtuzumab** oder den Immunsuppressiva **Ciclosporin A** oder **Cyclophosphamid** vorbehandelt waren, sollte die Karenzzeit vor Beginn der Therapie mit Natalizumab mindestens 6 Monate betragen. Ergänzend muss ein kompletter Immunstatus inklusive Differenzialblutbild vorliegen. Die Bestimmung von Immunzellsubpopulationen (z.B. B-Zellen nach Rituximab) und der Nachweis ihrer Normalisierung werden empfohlen. Effekte der Therapien auf das Immunsystem (z.B. Zytopenie) müssen abgeklungen sein.
- Für Patienten, die mit anderweitigen **Studienmedikamenten** vorbehandelt sind (z.B. BG12, Teriflunomid, Laquinimod, Daclizumab), kann keine spezifische Karenzzeit festgelegt werden. Effekte

der Therapien auf das Immunsystem (z.B. Zytopenie) sollten abgeklungen sein.

Monitoring und Maßnahmen unter Natalizumab:

- Ein **Blutbild** soll regelmäßig bestimmt werden (mindestens alle 3–6 Monate). Die zusätzliche Bestimmung von CRP ist optional. Vor jeder Natalizumab-Infusion muss klinisch eine Infektkonstellation ausgeschlossen werden. Im Falle einer Leukozytopenie oder einer deutlichen Leukozytose ist ein **Differenzialblutbild** notwendig.
- Die **Leberwerte** (GOT, GPT, GGT) sollten 4 Wochen nach Behandlungsbeginn, dann alle 3 Monate im ersten halben Jahr unter laufender Therapie kontrolliert werden. Eine einmalige Bestimmung innerhalb von 3 Monaten nach Therapiebeginn ist obligat. Im Fall des Auftretens klinischer Zeichen einer Leberfunktionsstörung sind die entsprechenden Kontrollen obligat durchzuführen. Bei einem Anstieg der Lebertransaminasen über das 3-Fache der Normwerte sollte Natalizumab ausgesetzt werden. Bei Rückkehr der Transaminasenwerte in den Normbereich kann die Natalizumab-Therapie fortgeführt werden. Die Leberwerte müssen dann engmaschig kontrolliert werden. Bei einem wiederholten Anstieg der Lebertransaminasen über das 5-Fache der Normwerte muss Natalizumab permanent abgesetzt werden.
- **Klinisch neurologische Kontrolluntersuchungen** müssen vierteljährlich durchgeführt werden.
- Zur Beurteilung des Behandlungserfolges sowie zur möglichen Einschätzung differenzialdiagnostisch relevanter Komplikationen der Therapie sollte nach dem Basis-MRT-Scan zum Behandlungsbeginn einmal jährlich in den ersten beiden Jahren (d.h. nach 12 und 24 Monaten) eine **MRT** durchgeführt werden. Sollte die Therapie nach 2 Jahren fortgeführt werden, müssen Maßnahmen höchster klinischer Vigilanz beachtet werden. Inwieweit höherfrequente MRT-Untersuchungen (z.B. in 6-monatigen Abständen) zur besseren Risikokontrolle beitragen, ist gegenwärtig nicht sicher belegt. Höherfrequente MRT-Untersuchungen können aber im Sinne der Vergleichbarkeit sich ändernder ZNS-Befunde hilfreich sein.
- **PML-Risiko:** Die Therapie mit Natalizumab ist mit dem Risiko einer PML assoziiert. Dieses Risiko steigt insbesondere nach länger andauernder Behandlung (≥ 2 Jahre) an. Deshalb ist eine engmaschige klinische Beobachtung dringend angezeigt. Hier sollten kognitive und neuropsychologische Funktionen oder Veränderungen besonders berücksichtigt werden. Nach aktuellem Kenntnisstand lassen sich 3 Faktoren für das Risiko, an einer PML unter Natalizumab-Therapie zu erkranken, benennen. Sie können auf Basis der PML-Fälle, die von der Firma Biogen Idec retrospektiv analysiert wurden, quantifiziert werden:
 - eine Behandlungsdauer von mehr als 24 Monaten
 - eine vorherige immunsuppressive Therapie (unabhängig von Dauer, Abstand und Art der Immunsuppression)
 - ein positiver JCV-Serologie-Status. Anti-JCV-Antikörper sind hierbei momentan als „möglicher Biomarker“ zu werten, deren Bewertung derzeit auf einer retrospektiven Studie basiert und dessen unabhängige wissenschaftliche prospektive Validierung noch aussteht. Ein fehlender Nachweis von Anti-JCV-Antikörpern entbindet daher keinesfalls von anderweitig notwendigen sinnvollen Maßnahmen der Pharmakovigilanz.

Während der Natalizumab-Therapie:

Schübe, die unter Natalizumab auftreten, können nach Standardvorgaben mit Cortison therapiert werden (unter begleitender Weiterführung der Natalizumab-Therapie). Da Schübe unter Natalizumab selten zu

erwarten sind, sollte insbesondere bei atypischer Präsentation differenzialdiagnostisch immer an eine PML gedacht werden. Relevant ist hier die Prüfung von Ursachen für ein möglicherweise zugrunde liegendes Therapieversagen (z.B. das Vorliegen von neutralisierenden Antikörpern gegen Natalizumab). Sollte sich der Verdacht auf eine PML erhärten, muss eine differenzialdiagnostische Abklärung mittels MRT und Liquorpunktion (Nachweis JCV-DNA) unmittelbar angeschlossen werden.

Reevaluation nach 24 Monaten:

Die Weiterbehandlung nach 24 Monaten kann bei fehlender Kontraindikation erfolgen, wenn die Natalizumab-Wirksamkeit weiterhin belegbar, eine anhaltende Immunkompetenz gegeben und die Indikation weiterhin zu stellen ist. Die Gabe über 24 Monate hinaus ist mit dem Patienten gemeinsam ausführlich zu diskutieren und die Einwilligung in Schriftform zu dokumentieren. Dabei sollten die fehlende Verfügbarkeit von Therapiealternativen sowie die Unwirksamkeit weniger riskanter Therapieoptionen (Therapieversagen unter vorangegangener Basistherapie) dokumentiert werden. Therapiepausen („Drug Holidays“) stellen keine vernünftige Maßnahme zur Reduktion des Risikoprofils der Therapie bzw. des Risikos opportunistischer Infektionen dar und sind daher nach aktueller Datenlage außerhalb von Studien nicht empfehlenswert. Die Therapie darf bei Anzeichen einer beginnenden PML nicht fortgeführt werden.

Umstellen von Natalizumab auf andere MS-Therapeutika:

Bei Deeskalation von Natalizumab auf Beta-Interferone oder Glatirameracetat ist kein besonderer Sicherheitsabstand notwendig. Die Nachfolgetherapie sollte sich der Therapie mit Natalizumab rasch anschließen. Vor Beginn einer Therapie mit Interferonen oder Glatirameracetat sollte zum Ausschluss einer relevanten Lymphopenie ein Blutbild plus Differenzialblutbild sowie eine Untersuchung der Leberwerte durchgeführt werden. Ein Referenz-MRT-Scan bei Umstellung wird empfohlen.

Soll eine Umstellung auf Fingolimod oder Mitoxantron erfolgen, wird empfohlen, eine Karenzzeit von 2–3 Monaten einzuhalten und vor Beginn mit Fingolimod oder Mitoxantron einen kompletten Immunstatus zu erheben. Zur Erfassung des Ausgangsstatus soll ein cMRT durchgeführt werden, auch um Komplikationen auszuschließen.

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) und Risikoprofil:

Die Anwendung von Natalizumab ist mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer PML assoziiert. Diese kann tödlich verlaufen oder zu einer schweren Behinderung führen. Die Prognose einer Natalizumab-assoziierten PML hängt auch vom Intervall zwischen Symptombeginn und Diagnose ab. Das Risiko einer PML steigt mit zunehmender Behandlungsdauer an, insbesondere wenn die Behandlung über 24 Monate hinaus fortgeführt wird. Zusätzlich erhöht sich das Risiko einer PML, wenn vor der Behandlung mit Natalizumab ein Immunsuppressivum gegeben wurde. Dieses Risiko scheint unabhängig von der Dauer, der Art und dem Abstand der vorherigen immunsuppressiven Therapie zu sein. Das Vorhandensein von Antikörpern gegen das JC-Virus ist entsprechend neuerer Daten mit einem erhöhten Risiko zur Entwicklung einer PML assoziiert. Entsprechend müssen der Patient und möglichst seine Angehörigen nach 2-jähriger Therapie erneut über die Risiken einer Behandlung – insbesondere über das erhöhte Risiko für eine PML – informiert und über erste Anzeichen einer PML und deren Symptome in Kenntnis gesetzt werden. Für den Fall, dass der Verdacht auf eine PML besteht, muss die Gabe von Natalizumab so lange ausgesetzt werden, bis eine PML ausgeschlossen werden kann. Sollte die klinische Untersuchung eine Zuordnung der neurologischen Symptome hinsichtlich eines MS-Schubes bzw. einer PML nicht erlauben, sind weitergehende Untersuchungen einschließlich einer MRT-Untersuchung (mit Kontrastmittel),

Liquoruntersuchungen auf DNS des JC-Virus und wiederholte neurologische Kontrolluntersuchungen durchzuführen. Auch eine negative JC-Virus-PCR schließt eine PML unter Umständen nicht aus. Bei klinischem Verdacht sind wiederholte Liquoruntersuchungen notwendig und es wird die Bestimmung der Virus-DNS in einem Referenzlabor empfohlen.

PML und inflammatorisches Immundefizienzsyndrom (IRIS):

Ein IRIS tritt häufig bei Patienten, die mit Natalizumab behandelt wurden, nach dem Absetzen der Therapie oder der Elimination von Natalizumab auf. Inwieweit der Plasmaaustausch das Eintreten eines IRIS fördert, ist unklar, ein IRIS kann in jedem Fall auch ohne PE auftreten. In der Regel tritt das IRIS innerhalb einiger Tage bis Wochen nach Plasmaaustausch auf. Es kann zu schweren neurologischen Komplikationen führen und ohne entsprechende intensivmedizinische Maßnahmen tödlich verlaufen. Momentan einzige empfohlene Therapie bei einem IRIS sind hochdosierte Steroide, daneben konventionelle intensivmedizinische Maßnahmen zur Kontrolle eines Hirnödems (Hellwig u. Gold 2011). Eine entsprechende Überwachung mit geeigneter Behandlung der damit einhergehenden Entzündungsreaktion sollte konsequent verfolgt werden.

Rolle von JC-Virus-Antikörpern:

Kürzlich wurde bei 5896 mit Tysabri behandelten MS-Patienten untersucht, wie häufig Antikörper gegen das JC-Virus auftreten. Bei 55 % der Patienten waren Antikörper nachweisbar. Von 28 Patienten, die eine PML entwickelten, lag ein positiver Antikörperbefund vor Erkrankung vor. Damit kann ein negativer Antikörpertest zumindest ein Hinweis für ein geringeres PML-Risiko sein. Die Bedeutung eines positiven Antikörpertests ist jedoch unklar, da offenbar nur wenige der positiv Getesteten später tatsächlich eine PML entwickeln. Andererseits kann aus den Ergebnissen bei dieser recht kleinen Gruppe nicht geschlossen werden, dass Patienten mit einem negativen Testergebnis zukünftig vor einer PML sicher sind. Grundsätzlich ist auch eine Neuinfektion unter Therapie möglich. Der Test ist seit Mai 2011 allgemein verfügbar. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt erscheint ein Test bei folgenden Gruppen sinnvoll:

- bei Patienten mit erhöhtem PML-Risiko unter Natalizumab, also Patienten mit einer vorangegangenen immunsuppressiven Therapie oder einer Behandlungsdauer mit Natalizumab von über 2 Jahren
- bei Patientenwunsch zur Spezifizierung der individuellen Risikosituation
- bei zuvor negativ getesteten Patienten zur Erfassung einer möglichen Serokonversion

Therapiedauer:

Für die Länge der Behandlung mit Natalizumab existieren sehr robuste Daten zum Risiko-Nutzen-Profil. Die Entscheidung über eine Weiterbehandlung mit Natalizumab nach 2 Jahren sollte dann in Abhängigkeit von der individuellen Wirksamkeit des Medikaments, unter Berücksichtigung der dann verfügbaren Sicherheitsdaten, möglicher Alternativen und des individuellen Risikos des Patienten erfolgen (siehe auch PML-Risiko unter „Besondere Hinweise“ und „Reevaluation nach 24 Monaten“). Der Patient muss darüber hinaus erneut aufgeklärt werden (informed consent). Eine Weiterbehandlung kann erfolgen, jedoch müssen alle klinischen und paraklinischen Maßnahmen der Pharmakovigilanz beachtet werden.

5.6 Unselektive Immunsuppressiva

5.6.1 Mitoxantron

Indikation:

Mitoxantron ist für die Therapie von nicht rollstuhlgebundenen (EDSS 3–6 inklusive) MS-Patienten bei Versagen oder Unverträglichkeit einer immunmodulatorischen Vortherapie zugelassen (**Eskalationstherapie**). Es kann bei folgenden Patientengruppen eingesetzt werden:

- Patienten mit sekundär chronisch progredienter Verlaufsform
- Patienten mit progressiv schubförmiger Verlaufsform mit anhaltender Krankheitsaktivität. Diese wird als mindestens 2 Schübe oder eine EDSS-Verschlechterung um mindestens einen Punkt innerhalb der letzten 18 Monate definiert.

Auch wenn die Zulassung von Mitoxantron bei MS bis auf einen EDSS von 6 begrenzt wurde, kann aus rationalen Erwägungen und medizinischer Sicht bei rasch progredienter Krankheitsaktivität unter Beachtung der Kontraindikationen der Einsatz von Mitoxantron auch bei einem EDSS jenseits von 6 als individueller Heilversuch gerechtfertigt werden, beispielsweise mit dem Ziel des Erhalts der Selbstständigkeit oder der Armfunktionen. Bei primär chronisch progredienten Verlaufsformen sollte ein Einsatz von Mitoxantron nur in besonderen Ausnahmefällen mit rascher Progredienz im Rahmen eines individuellen Heilversuchs erwogen werden und hat geringere Erfolgschancen.

Kontraindikationen:

- Mitoxantron sollte nicht angewandt werden, wenn eine Überempfindlichkeit gegen die Substanz oder einen der sonstigen Bestandteile besteht.
- Mitoxantron darf nicht während der Schwangerschaft oder Stillzeit angewandt werden.
- Mitoxantron darf nicht bei schweren floriden Infekten angewandt werden. Daneben sollte es nicht bei chronischen oder rezidivierenden bakteriellen Infekten (z.B. Tbc) angewandt werden.
- Mitoxantron darf nicht bei Patienten angewandt werden, die entweder eine kardiale linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) von < 50 %, einen Abfall der LVEF um > 10 % im Vergleich zum Ausgangswert oder eine klinisch signifikante Minderung der LVEF aufweisen.
- Patienten mit Herzerkrankungen oder vorhergehender/anhaltender Therapie mit kardiotoxischen Substanzen oder einer vorausgegangenen Mediastinalbestrahlung sollten nicht mit Mitoxantron behandelt werden.
- Mitoxantron darf nicht bei Patienten mit einer Neutropenie unter 1500 Zellen/mm³ angewandt werden.
- Mitoxantron sollte bei Patienten mit schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz mit Vorsicht eingesetzt werden.
- Über Einzelfälle hinaus liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei pädiatrischen MS-Patienten vor.

Besondere Hinweise:

- **Schwangerschaft, Stillzeit, Fertilität:** Frauen im gebärfähigen Alter sind über eine wirksame Empfängnisverhütung aufzuklären. Vor jeder Infusion ist auf das Vorliegen eines negativen Schwangerschaftstests zu achten. Mitoxantron sollte mindestens 6 Monate vor einer gewünschten Konzeption abgesetzt werden. Mitoxantron ist in der Stillzeit kontraindiziert. Das Stillen wäre im Falle einer Behandlung zu beenden. Bei Eintreten einer Schwangerschaft unter Mitoxantron ist aufgrund der

möglichen Erbgutschädigung eine embryotoxische Beratungsstelle aufzusuchen. Auch Männer, die mit Mitoxantron behandelt werden, dürfen während der Behandlung und bis zu sechs Monate danach kein Kind zeugen. Über das Risiko einer irreversiblen Infertilität bei Männern bzw. einer persistierenden Amenorrhö bei Frauen ist explizit aufzuklären.

- **Impfungen:** Die Wirksamkeit von Impfungen kann während und bis zu 3 Monate nach Absetzen von Mitoxantron eingeschränkt sein. Gegebenenfalls ist der Impferfolg mittels Titerkontrolle zu überprüfen. Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen ist unter der Therapie mit Mitoxantron zu vermeiden.

Dosierung:

Mitoxantron wird als Infusion mit 12 mg/m² Körperoberfläche alle 3 Monate streng intravenös verabreicht. Dosisanpassungen bei wiederholter Gabe sollten nach Ausmaß der Knochenmarkssuppression vorgenommen werden.

Bei besonders aggressiven Krankheitsverläufen kann in Einzelfällen eine Induktionstherapie mit monatlichen Infusionen in Kombination mit 1 g Methylprednisolon erwogen werden.

Die maximal über die Lebenszeit zulässige kumulative Gesamtdosis beträgt 140 mg/m² Körperoberfläche. Allerdings sollte eine Applikation über eine Gesamtdosis von 100 mg/m² Körperoberfläche im Einzelfall unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung in Rücksprache mit einem MS-Zentrum erfolgen. Die zusätzliche Gabe von Glukokortikosteroiden ist möglich, stellt aber keinen festen Bestandteil der Mitoxantron-Therapie dar. In diesem Fall sollte ein besonderes Augenmerk auf Nebenwirkungen wie der Knochenmarksdepression liegen. Laut Fachinformation kann eine dosisreduzierte Mitoxantron-Therapie auch bei reduzierten Zellzahlen 11 Wochen nach der letzten Applikation geplant werden. Allerdings sollte dies nur nach genauer Nutzen-Risiko-Abwägung und gegebenenfalls nach Rücksprache mit einem hämatologisch-onkologisch erfahrenen Arzt erfolgen.

Hinweise zur Anwendung:

Vor der Infusion sollte eine antiemetische Therapie (z.B. H₁-Antihistaminika, 5HT₃-Antagonisten) erfolgen, die bei Bedarf nach der Infusion wiederholt werden kann. Die Infusion wird nach Verdünnung von Mitoxantron in physiologischer Kochsalzlösung üblicherweise über ca. 30–60 Minuten appliziert, die Infusionsdauer sollte 5 Minuten nicht unterschreiten.

Paravasate können zu schweren lokalen Nebenwirkungen (Nekrosen) führen. Die Infusion ist bei Auftreten eines Paravasates sofort zu unterbrechen. Nach Möglichkeit sollte über den in situ verbleibenden venösen Zugang das Paravasat aspiriert und erst danach der Zugang entfernt werden. Bei Hautblasen oder großen Paravasaten sollten diese transkutan abpunktiert werden. Danach sollte DMSO 99 % alle 3–4 Stunden für mindestens 3 Tage (bis zu 14 Tagen) mit Watteträger auf das gesamte Paravasatgebiet aufgetragen werden. Zusätzlich kann die betroffene Extremität in den ersten 24–48 Stunden hochgelagert und lokal gekühlt werden. Bei progredienter Gewebenekrose sollte der Patient frühzeitig konsiliarisch chirurgisch vorgestellt werden.

Pharmakokinetik:

Mitoxantron weist nach intravenöser Gabe eine rasche Gewebeverteilung auf, wobei die Plasmaelimination einem 3-Kompartiment-Modell mit langer terminaler Halbwertszeit (ca. 9 Tage) folgt. Die Ausscheidung erfolgt hepatobiliär und langsam renal. Mitoxantron geht in die Muttermilch über.

Untersuchungen vor der Mitoxantron-Therapie:

Durch eine sorgfältige Anamnese und klinische Untersuchung soll gezielt vor jeder Mitoxantron-Infusion nach dem Vorliegen möglicher Kontraindikationen gesucht werden. Anamnese und Untersuchung sollten detailliert dokumentiert werden.

- **Labor-Basis-Programm:** Blutbild plus Differenzialblutbild, Leberwerte (GOT, GPT, GGT, Bilirubin), Nierenwerte (Kreatinin), CRP, Urinstatus, Schwangerschaftstest. Bei entsprechenden Risikogruppen/anamnestischen Hinweisen erweiterte Diagnostik (z.B. HIV, Hepatitis B- und C-Serologie)
- **Echokardiografie/EKG:** Vor Beginn der Mitoxantron-Therapie soll eine kardiologische Untersuchung mit Echokardiografie und Bestimmung der linksventrikulären Auswurffraktion (LVEF) sowie ein Elektrokardiogramm vorliegen. Die Echokardiografie sowie das EKG sollten vor jeder Mitoxantron-Infusion aktualisiert werden.
- **Röntgen-Thorax:** Vor Beginn der Mitoxantron-Therapie soll ein rezentes (nicht älter als 6 Monate) Röntgenbild der Lunge vorliegen, um etwaige chronische Infektionen (z.B. Tbc) auszuschließen.
- **MRT:** Ein Ausgangs-MRT-Scan des Schädels, ggf. des Rückenmarkes sollte vor Behandlungsbeginn mit Mitoxantron durchgeführt werden (nicht älter als 12 Monate), um für den weiteren Therapieverlauf über einen Ausgangsbefund zu verfügen.

Die Patienten müssen über die Therapie und die Risiken aufgeklärt und ihre Einwilligungserklärung zur Therapie dokumentiert werden. Neben zytostatikatypischen Nebenwirkungen (Übelkeit/Erbrechen, Diarrhö, vorübergehende sekundäre Amenorrhö, transiente Knochenmarkssuppression mit Infektneigung, Gefahr von Nekrosen bei Paravasaten) muss insbesondere auf die mögliche Kardiotoxizität, die Gonadotoxizität sowie die therapieassoziierte Leukämie dokumentiert eingegangen werden. Während die Kardiotoxizität mit klinisch manifester Herzinsuffizienz in < 0,2 % der Fälle eine Dosisassoziation aufweist, sind auch Einzelfälle mit geringer kumulativer Gesamtdosis bzw. auch Jahre nach Beendigung der Mitoxantron-Therapie berichtet. Das Risiko einer persistierenden Amenorrhö scheint mit zunehmendem Alter zu steigen. Die exakte Inzidenz der therapieassoziierten Leukämie ist weiterhin unklar, die hohe berichtete Variabilität weist auf andere Einflussfaktoren (unterschiedliche Therapieprotokolle, Kootherapie) hin.

Wartezeiten:

- Bei mit **IFN-β** oder **Copaxone** vorbehandelten Patienten wird eine Auswaschphase nicht empfohlen, vorausgesetzt, eventuelle Effekte der Therapien auf das Immunsystem (z.B. Zytopenie) sind abgeklungen.
- Bei Patienten, die mit **Fingolimod** vorbehandelt waren, sollte unter Berücksichtigung der Eliminationshalbwertszeiten von Fingolimod (6–9 Tage) und dem Andauern des biologischen Effekts ein Mindestabstand von mindestens 2–3 Monaten eingehalten werden, innerhalb derer sich die Leukozyten normalisiert haben sollten.
- Bei mit **Azathioprin**, **Methotrexat**, **Ciclosporin A** oder **Cyclophosphamid** vorbehandelten Patienten sollten eventuelle Effekte der Therapien auf das Blutbild (z.B. Zytopenie) bzw. die Leber-/Nierenfunktion und die kardiovaskuläre Funktion abgeklungen sein.
- Bei Patienten, die mit **Rituximab** oder **Alemtuzumab** vorbehandelt waren, sollte die Karenzzeit vor Beginn der Therapie mit Mitoxantron mindestens 6 Monate betragen und ein kompletter Immunstatus inklusive Differenzialblutbild, CD4+-T-Zellen, CD8+-T-Zellen, B-Zellen und NK-Zellen muss erhoben

werden. Effekte der Therapien auf das Immunsystem (z.B. Zytopenie) sollten abgeklungen sein.

- Keine feste Karenzzeit kann bei Patienten festgelegt werden, die mit **Studienmedikamenten** vorbehandelt sind. Effekte der Therapien auf das Immunsystem (z.B. Zytopenie) bzw. weitere Organsysteme (Leber-/Nierenfunktion, kardiovaskuläre Funktion) sollten abgeklungen sein.

Während der Mitoxantron-Therapie:

- Vor jeder Mitoxantron-Infusion sollte anamnestisch und in der klinischen Untersuchung nach dem Vorliegen möglicher Kontraindikationen gesucht werden (z.B. kardiovaskuläre Erkrankung, B-Symptomatik, Infektion). Die Anamnese und Untersuchung sollten dokumentiert werden.
- Blutbild und Serumchemie (inkl. Leber-/Nierenwerte) sowie ein Schwangerschaftstest sollen vor jeder Mitoxantron-Infusion durchgeführt werden. Ein Infekt soll klinisch und laborchemisch ausgeschlossen werden (CRP, Urinstatus). Im Fall einer deutlichen Leukozytopenie oder Leukozytose ist ein Differenzialblutbild notwendig.
- Nach der Mitoxantron-Infusion ist der Leukozytennadir (ca. 7–14 Tage nach Infusion) und Wiederanstieg (ca. 21 Tage nach Infusion) zu dokumentieren. Die Ergebnisse sollten z.B. in einem Chemotherapiepass festgehalten werden.
- Bei persistierender Leukopenie sollte die Schwelle für eine weiterführende hämatologische Untersuchung niedrig angesetzt sein.
- Vierteljährliche neurologische Kontrolluntersuchungen sollten durch MS-erfahrene Behandler erfolgen.
- Schübe, die unter Mitoxantron auftreten, können nach Standardvorgaben mit Cortison bzw. mittels Plasmapherese therapiert werden.

Therapiedauer:

Die Therapiedauer ist durch die kumulative Gesamt-Lebensdosis von 140 mg/m² Körperoberfläche begrenzt. Eine rasche Deeskalation sollte allerdings schon deutlich früher bei klinischer Stabilität angestrebt werden. Neben einer Deeskalation auf eine Basistherapie (IFN-β, Glatirameracetat) kann zunächst auch eine Reduktion der Mitoxantron-Dosis auf 5 mg/m² Körperoberfläche bei gleichbleibender Applikationsfrequenz erfolgen. Insgesamt lässt sich eine lang anhaltende biologische Wirkung nach Beendigung der Therapie aus den bisherigen Studiendaten ableiten, die die ohnehin lange Gewebelbhalbwertszeit bei Weitem übertrifft.

Umstellen von Mitoxantron auf andere MS-Therapeutika:

Aufgrund der dosisabhängigen Toxizität sollte nach mindestens einjähriger Krankheitsstabilität (keine Schübe, keine Krankheitsprogression, stabile MRT-Befunde) eine Deeskalation erwogen werden. Neben einer Deeskalation auf eine Basistherapie (IFN-β, Glatirameracetat) kann zunächst auch eine Reduktion der Mitoxantron-Dosis auf 5 mg/m² Körperoberfläche bei gleichbleibender Applikationsfrequenz erfolgen.

Bei Deeskalation von Mitoxantron auf Beta-Interferone oder Glatirameracetat ist kein besonderer Sicherheitsabstand notwendig. Vor Beginn einer Therapie mit Interferonen sollte zum Ausschluss einer relevanten Lymphopenie ein Blutbild plus Differenzialblutbild durchgeführt werden. Ein Ausgangs-MRT-Scan bei Umstellung ist sinnvoll.

Bei der Umstellung auf Fingolimod wird empfohlen, eine Karenzzeit von 3 Monaten einzuhalten und vor Beginn mit Fingolimod einen kompletten Immunstatus (Differenzialblutbild, CD4+-T-Zellen, CD8+-T-Zellen, B-Zellen, NK-Zellen) zu erheben. Ein Ausgangs-MRT-Scan sollte durchgeführt werden.

Eine Umstellung von Mitoxantron auf Natalizumab ist aufgrund bisheriger epidemiologischer Daten angesichts des erhöhten PML-Risikos nur in Ausnahmefällen sinnvoll. Es wird empfohlen, eine Karenzzeit von mindestens 6 Monaten einzuhalten und vor Beginn der Therapie mit Natalizumab einen kompletten Immunstatus (Differenzialblutbild, CD4+-T-Zellen, CD8+-T-Zellen, B-Zellen, NK-Zellen) zu erheben. Ein Ausgangs-MRT-Scan sollte durchgeführt werden.

5.6.2 Azathioprin

Indikation:

Azathioprin ist angezeigt bei schubförmiger Multipler Sklerose, wenn eine immunmodulatorische Therapie indiziert und eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde.

Die Zulassung für Azathioprin wurde in Deutschland erteilt, obwohl keine klinischen Studien vorliegen, die die Qualitätsstandards moderner Therapiestudien erfüllen würden. In zum Teil kleinen und sehr heterogenen Studien konnte eine moderate Schubratenreduktion demonstriert werden. Da zudem neuere, nach modernsten Standards untersuchte orale Substanzen zugelassen sind, dient Azathioprin in der Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose nur als Reservepräparat, z.B. bei Vorliegen weiterer Autoimmunerkrankungen. Eine Kombinationstherapie mit Interferonen ist nicht sinnvoll (Havrdova et al. 2009).

Bei Vorliegen einer schweren Infektion, Leberfunktionsstörung oder Knochenmarksuppression muss eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung stattfinden.

Besondere Hinweise:

- **Schwangerschaft, Stillzeit, Fertilität:** Sowohl männliche als auch weibliche Patienten müssen während der Therapie mit Azathioprin empfängnisverhütende Maßnahmen treffen. Männer sollten bis zu 6 Monate nach Einnahme keine Kinder zeugen, bei Frauen ist eine entsprechende Karenzzeit einzuhalten. Das Stillen ist unter Azathioprin kontraindiziert. Bei Eintreten einer Schwangerschaft unter Azathioprin ist aufgrund der möglichen Erbgutschädigung eine embryotoxische Beratungsstelle aufzusuchen.
- **Impfungen:** Impfungen mit Lebendimpfstoffen sind unter Azathioprin kontraindiziert. Bei Impfstoffen mit abgetöteten Erregern oder Toxoiden ist eine verminderte Immunantwort wahrscheinlich. Daher sollte der Impferfolg mittels Titerbestimmungen überprüft werden.

Dosierung:

Azathioprin wird oral in einer Dosierung von 2–3 mg/kg Körpergewicht pro Tag verabreicht.

Unter der Therapie wird eine absolute Lymphozytenzahl von 600–1000/µl angestrebt. Entsprechend sollte die Dosis angepasst werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von Allopurinol, Oxipurinol oder Thiopurinol sollte die Dosis von Azathioprin auf ein Viertel reduziert werden.

Untersuchungen vor der Azathioprin-Therapie:

- **Labor-Basis-Programm:** Vor Therapiebeginn sollen ein Blutbild plus Differenzialblutbild, Leberwerte (GOT, GPT, GGT, Bilirubin), Nierenwerte (Kreatinin), CRP, Urinstatus sowie ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Bei entsprechenden Risikogruppen/anamnestischen Hinweisen (z.B. HIV, Hepatitis-B- und -C-Serologie) ist eine erweiterte Diagnostik zu erwägen.

- **MRT:** Ein Ausgangs-MRT-Scan des Schädels, ggf. des Rückenmarks sollte vor Behandlungsbeginn mit Azathioprin durchgeführt werden (nicht älter als 12 Monate), um für den weiteren Therapieverlauf über einen Ausgangsbefund zu verfügen.
- **TPMT-Aktivität:** Bei ca. 10 % der Bevölkerung kommt es infolge eines Polymorphismus der Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT) zum verminderten Abbau von Azathioprin. Dadurch besteht ein erhöhtes Risiko für eine Myelotoxizität. Eine generelle Testung auf die Aktivität der TPMT wird nicht empfohlen, dies sollte jedoch bei rascher Verschlechterung des Blutbildes erfolgen bzw. bei höheren Eingangsdosierungen.

Die standardisierte Aufklärung mit Einwilligungserklärung zur Therapie sollte speziell auf die Myelosuppression, Hepatotoxizität/Pankreatitis sowie bei Langzeittherapie auf die Entwicklung von Non-Hodgkin-Lymphomen eingehen.

Wartezeiten:

- Bei Patienten, die mit **IFN-β** oder **Copaxone** vorbehandelt sind, wird eine Auswaschphase vor der Behandlung mit Azathioprin nicht empfohlen. Es ist keine weitere Zusatzdiagnostik nötig.
- Bei Patienten, die mit **Fingolimod** vorbehandelt waren, soll unter Berücksichtigung der Eliminationshalbwertszeiten von Fingolimod (6–9 Tage) und dem Andauern des biologischen Effekts ein Mindestabstand von 2–3 Monaten eingehalten werden, innerhalb derer sich die Leukozyten normalisiert haben sollten.
- Bei Patienten, die mit **Mitoxantron**, **Methotrexat**, **Ciclosporin A** oder **Cyclophosphamid** vorbehandelt waren, sollen eventuelle Effekte der Therapien auf das Blutbild (z.B. Zytopenie) bzw. die Leber-/Nierenfunktion abgeklungen sein.

Monitoring und Maßnahmen unter Azathioprin:

Das **Blutbild** und Serumchemie mit **Leber-** und **Nierenwerten** sollen während der ersten 8 Wochen mindestens 2-wöchentlich kontrolliert werden. Nach 8 Wochen können die Blutbildkontrollen auf 1 × monatlich reduziert werden. Bei entsprechender klinischer Symptomatik sollten die Pankreaswerte überprüft werden.

Umstellen von Azathioprin auf andere MS-Therapeutika:

Generell ist vor Umstellung der Therapie auf ein anderes Präparat ein Ausgangs-MRT-Scan sinnvoll. Zum Ausschluss einer relevanten Lymphopenie sollte ein Blutbild plus Differenzialblutbild durchgeführt werden.

Bei Beta-Interferonen oder Glatirameracetat ist kein besonderer Sicherheitsabstand notwendig.

Für die Umstellung auf Fingolimod wird empfohlen, eine Karenzzeit von 3 Monaten einzuhalten und vor Beginn mit Fingolimod einen kompletten Immunstatus (Differenzialblutbild, CD4+-T-Zellen, CD8+-T-Zellen, B-Zellen) zu erheben.

Für die Umstellung auf Natalizumab ist aufgrund bisheriger epidemiologischer Daten bei Vortherapie mit Azathioprin mit einem erhöhten PML Risiko unter Natalizumab zu rechnen. Es wird empfohlen, eine Karenzzeit von mindestens 3 Monaten einzuhalten und vor Beginn der Therapie mit Natalizumab einen kompletten Immunstatus (Differenzialblutbild, CD4+-T-Zellen, CD8+-T-Zellen, B-Zellen) zu erheben. Ein Ausgangs-MRT-Scan (nicht älter als 3 Monate) sollte durchgeführt werden.

5.6.3 Cyclophosphamid, Methotrexat

Keine dieser Substanzen ist für die Therapie der Multiplen Sklerose zugelassen. Aufgrund der geringen Evidenz für positive Effekte bzw. potenziell gravierender Nebenwirkungen sollten diese Substanzen allenfalls in Einzelfällen im Sinne eines individuellen Heilversuchs mit entsprechend höheren Anforderungen an Dokumentation und Monitoring eingesetzt werden. Cyclophosphamid kann in Einzelfällen sekundär chronisch progredienter Krankheitsverläufe mit rascher Progredienz bei jüngeren Patienten (< 40 Jahre) erwogen und dann mit 650 mg/m² Körperoberfläche in 8- bis 12-wöchentlichen Abständen verabreicht werden. Notwendige Sicherheitsuntersuchungen und Kontrollen unter Therapie sind den jeweiligen Fachinformationen zu entnehmen.

5.7 Verfügbare klinische Daten und Einsatzmöglichkeiten therapeutischer Antikörper

Therapeutische Antikörper gehören aufgrund ihrer spezifischen Wirkweise und spätestens seit der Zulassung und dem klinischen Einsatz von Natalizumab zunehmend zu den etablierten Behandlungsoptionen der Multiplen Sklerose. In diesem Abschnitt werden vorliegende Daten zu monoklonalen Antikörpern (mAk) abgehandelt, die sich noch in verschiedenen Stadien der Entwicklung befinden und deren Zulassung zur Behandlung der Multiplen Sklerose in den nächsten Jahren zu erwarten ist. Zum Teil finden diese mAk aufgrund ihrer Wirksamkeit bereits in spezialisierten Zentren für ausgewählte MS-Fälle Verwendung (off-label) oder werden für andere Indikationen im Bereich von autoimmun-entzündlichen Erkrankungen der Neurologie im Rahmen von individuellen Heilversuchen eingesetzt.

Die therapeutischen mAk werden nach ihrem humanen Protein-Anteil eingeteilt und benannt:

- -zumab oder humanisierte mAk enthalten über 90 % humanen Anteil, z.B. Natalizumab.
- -ximab oder chimereisierte mAk enthalten ca. 60 % humanen Antikörperanteil, z.B. Rituximab.

Diese Einteilung hat neben der Namensgebung Bedeutung für die Immunogenität des Medikaments, die maßgeblich für allergische Reaktionen und die Bildung von neutralisierenden Antikörpern verantwortlich ist. Je nach Antikörperklasse wirken mAk durch Zerstörung ihres Zielantigens (depletierende mAk), durch Bindung und Blockierung des Antigens (blockierende mAk) oder durch Aktivierung von Signalkaskaden durch einen spezifischen Rezeptor.

5.7.1 Rituximab

Rituximab ist ein gegen CD20-positive B-Lymphozyten und B-Vorläuferzellen gerichteter und depletierender Antikörper, wobei Stammzellen im Knochenmark und Antikörper produzierende reife Plasmazellen ausgespart werden. Der Wirkmechanismus von Rituximab bei RRMS ist neben der raschen Depletion von CD20-exprimierenden B-Lymphozyten als potenziell Antikörper produzierende Plasmazellen auch vermutlich die Modifikation der B-Zellen als Antigen präsentierende Zellen, was durch den beobachteten raschen Wirkeintritt von Rituximab gestützt wird.

Indikation:

Rituximab ist in der EU für die Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms, der chronisch lymphatischen Leukämie und der rheumatoiden Arthritis zugelassen. Basierend auf der beobachteten Wirksamkeit aus individuellen Heilversuchen, Fallserien und Phase-I/II-Studien wird Rituximab bei einer Reihe von

neuroimmunologischen Erkrankungen zumeist als Eskalationstherapie eingesetzt (Zusammenfassung bei Kosmidis u. Dalakas 2010).

Klinische Studien zur Wirksamkeit von Rituximab bei MS-Patienten:

- Eine placebokontrollierte Studie (OLYMPUS) mit 439 PPMS-Patienten zeigte insgesamt keine günstige Wirkung von Rituximab auf die Progressionsrate (EDSS) (Hawker et al. 2009).
- Bei 16 MS-Patienten mit RRMS zeigte Rituximab in einer unkontrollierten Studie als Add-on-Therapie zu IFN- β und GLAT einen stabilisierenden Effekt auf die Progressionsrate (EDSS) (Cross et al. 2006).
- In einer Phase-I-Studie waren 80 % der 26 eingeschlossenen 26 RRMS-Patienten 72 Wochen nach Studienbeginn schubfrei und wiesen keine Aktivität im MRT auf (Bar-Or et al. 2008).
- Die bislang aussagekräftigste Studie bei RRMS mit 69 Rituximab- und 35 Placebo-behandelten RRMS-Patienten zeigte ein Sistieren der Krankheitsaktivität in der MRT bis 12 Monate nach Infusion und eine signifikante Schubratenreduktion in der mit Rituximab behandelten Gruppe (Hauser et al. 2008).

Rituximab lässt sich demnach am ehesten **als Eskalationstherapie in der Schubprophylaxe der RRMS** einordnen, eine valide Evidenzgrundlage für den Einsatz bei der PPMS oder der SMPS besteht nicht.

Nebenwirkungen:

Aus einer groß angelegten retrospektiven Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Rituximab in einer ganzen Reihe von autoimmunen Erkrankungen (GRAID-Register; Tony et al. 2011) mit 370 Patienten und 299 Patientenjahren ging hervor, dass die häufigsten Nebenwirkungen leichte Infusionsreaktionen (5,9 %) und milde Infektionen (3,8 %) waren. Anaphylaktische Reaktionen wurden mit 2,4 %, schwerwiegende Infektionen mit 3,7 % beziffert. Die progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) ist ebenfalls eine seltene Nebenwirkung, die vor allem bei der Behandlung von Malignomen beobachtet wurde (Carson et al. 2009). Nach dem Auftreten der PML bei 5 von 100.000 Patienten mit rheumatoider Arthritis unter Rituximab (Fleischmann 2009, Clifford et al. 2011) ist von einem niedrigen, aber realen Risiko auch bei Patientengruppen ohne immunkompromittierende Erkrankungen auszugehen.

5.7.2 Ocrelizumab und Ofatumumab

Ähnlich wie Rituximab handelt es sich bei Ocrelizumab um einen gegen CD20-positive B-Lymphozyten gerichteten depletierenden Antikörper, der allerdings humanisiert ist. Von der humanisierten Struktur und vom geringfügig abweichenden Wirkmechanismus wird bei gleicher Wirksamkeit eine bessere Verträglichkeit als bei Rituximab erwartet.

Ofatumumab ist ein vollständig humaner Antikörper, der ein anderes Epitop des CD20-Antigens auf den B-Lymphozyten bindet als Rituximab und Ocrelizumab und diese ebenfalls depletiert. Dadurch sollen auch Zellen, die der Erkennung durch Rituximab und Ocrelizumab entgehen, bei besserer Verträglichkeit lysiert werden.

Klinische Studien zur Wirksamkeit von Ocrelizumab:

Bei der RRMS sind bislang zu Ocrelizumab Daten aus einer 24-wöchigen Phase-II-Studie mit 220 Patienten mit einem Placebo- und einem IFN- β -Arm (IFN- β 1a i.m., 1 \times wöchentlich, Open-Label-Arm) verfügbar, die auf der AAN 2011 vorgestellt wurden (Kappos 2010, Kappos 2011). Dabei wurde Ocrelizumab in den Dosierungen 2 \times 300 mg oder 2 \times 1000 mg in 14-tägigem Abstand verabreicht. Im Vergleich zu Placebo führte Ocrelizumab zu einer deutlichen Reduktion der Kontrastmittelaufnahme in der

MRT in beiden Dosierungen (89 % relative Reduktion unter 600 mg/d und 96 % unter 2000 mg/d Ocrelizumab). Auch die jährliche Schubrate sank signifikant in beiden Ocrelizumab-Gruppen (80 % relative Reduktion unter 600 mg/d und 73 % relative Reduktion unter 2000 mg/d Ocrelizumab).

Klinische Studien zur Wirksamkeit von Ofatumumab:

Die Wirksamkeit von Ofatumumab bei RRMS-Patienten wurde bislang in einer kleinen Phase-I/II-Studie in den Dosierungen 100 mg, 300 mg und 700 mg über 24 Wochen Beobachtungszeit gegen Placebo getestet. Erste Ergebnisse, die auf derECTRIMS 2010 präsentiert wurden, lassen für Ofatumumab ebenfalls eine starke Wirksamkeit bei der Behandlung der RRMS erwarten: In der kombinierten Ofatumumab-Gruppe wurde eine relative Reduktion Gadolinium aufnehmender Läsionen im MRT von 99,8 % errechnet (Sorensen 2010).

5.7.3 Alemtuzumab

Als einer der ersten für den therapeutischen Einsatz vorgesehenen Antikörper überhaupt wurde der Vorläufer von Alemtuzumab bereits Anfang der 80er Jahre konzeptualisiert und seit 1991 in der humanisierten Form erstmals zur Behandlung der MS getestet. Alemtuzumab erkennt das CD52, ein Oberflächenantigen, das fast von allen im peripheren Blut vorhandenen immunkompetenten Zellen (> 95 %) exprimiert wird: T- und B-Lymphozyten, NK-Zellen, Makrophagen und Granulozyten, allerdings nicht von Neutrophilen und nicht von hämatopoetischen Stammzellen. Die Depletion dieser Zellen durch Alemtuzumab erfolgt rasch innerhalb von Stunden (Klotz et al. 2011).

Indikation:

Bei ausgeprägter CD52-Expression in praktisch allen Fällen der chronisch lymphatischen Leukämie und der meisten Fälle von Non-Hodgkin-Lymphomen ist Alemtuzumab seit 2001 von der EMA für diese Indikation zugelassen.

Aufgrund der invasiven Wirkweise und des Nebenwirkungsprofils in den klinischen MS-Studien ist bis auf weiteres von einer Einsatzmöglichkeit des Alemtuzumab in der erweiterten **Eskalationsstufe zur Schubprophylaxe der RRMS** auszugehen.

Klinische Studien zur Wirksamkeit von Alemtuzumab:

Zwischen 1991 und 2002 wurde Alemtuzumab in mehreren kleinen und unkontrollierten Fallserien von einer Gruppe aus Cambridge (UK) bei insgesamt 58 MS-Patienten hinsichtlich seiner Wirkung auf Schubrate, inflammatorische Aktivität in der MRT und Krankheitsprogression (EDSS) getestet (u.a. Moreau et al. 1994, Moreau et al. 1996, Coles et al. 1999). Zusammengefasst (Coles et al. 2004) wurde trotz einer Reduktion der entzündlichen Krankheitsaktivität bei diesen SPMS-Patienten eine stetige Zunahme der Behinderung beobachtet (jährliche EDSS-Zunahme von +0,2). RRMS-Patienten zeigten nach der Einleitung der Therapie eine deutliche (94 %) Reduktion der Schubrate und einen Rückgang der Behinderung (−1,2 EDSS-Punkte) über 2 Jahre.

In der bislang einzigen publizierten kontrollierten Studie waren 334 RRMS-Patienten eingeschlossen, die über 3 Jahre 1:1:1 randomisiert entweder IFN-β (44 mg IFN-β 1a s.c., 3 × wöchentlich), 12 mg oder 24 mg Alemtuzumab (jeweils über 5 Tage, d.h. kumulative Dosis 60 mg/Jahr oder 120 mg/Jahr) erhielten (CAMMS223-Trial-Investigators 2008). In den primären Endpunkten war Alemtuzumab der IFN-β-Therapie deutlich überlegen. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Alemtuzumab-

Dosierungen verzeichnet. Alemtuzumab reduzierte die Schubrate um 74 % und die Wahrscheinlichkeit der Behinderungsprogression um 71 % im Vergleich zu IFN- β (Coles et al. 2011). Die Studie wurde abgebrochen, nachdem 6 Patienten eine Immunthrombozytopenie entwickelten, wobei ein Fall fatal verlief.

Die Ergebnisse zweier gerade präsentierter oder noch laufender Phase-III-Studien sind ebenfalls ermutigend. Einer jüngst veröffentlichten Pressemitteilung zufolge hat Alemtuzumab in einer der Studien eine Schubreduktion um 55 % gegenüber IFN- β 1a erzielt, wobei die Verhinderung der Krankheitsprogression im Vergleich zu IFN- β nicht signifikant war (www.genengnews.com, 11. Juli 2011).

Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil:

Bereits aus einer früheren Studie mit SPMS-Patienten waren Infusionsreaktionen, leichtgradig erhöhtes Infektrisiko und überraschenderweise die Begünstigung von antikörpervermittelten Autoimmunerkrankungen (autoimmune Thyreoiditiden und Nephritiden) bekannt. Diese wurden auch in der CAMMS223 beobachtet: Abgesehen von Infusionsreaktionen waren die häufigsten Nebenwirkungen mit über 20 % aller mit Alemtuzumab behandelten Patienten die autoimmunen Thyreoiditiden, wobei die Mehrheit der Fälle an Hyperthyreose litt.

6 (2,8 %) Patienten entwickelten eine Immunthrombozytopenie, wobei ein Patient hierauf an zerebraler Hämorrhagie verstarb. Obgleich die Todesfolge wahrscheinlich auf die verspätete Konsultation des Arztes durch den Patienten zurückzuführen ist, wurde die Studie hierauf abgebrochen. Ein weiterer Patient verstarb an kardialen Versagen infolge vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung. Zu den Komplikationen gehört auch das Auftreten eines Goodpasture-Syndroms, das eine Nierentransplantation erforderlich machte.

5.7.4 Daclizumab

Daclizumab ist der erste humanisierte mAk, der zur Therapie zugelassen wurde. Seit 1999 besitzt es die Zulassung zur Abwendung einer Abstoßungsreaktion nach Nierentransplantationen. Daclizumab erkennt und blockiert CD25, eine Untereinheit des Interleukin-2-Rezeptors (α -Kette des IL-2-Rezeptors). Der genaue Wirkmodus ist nicht vollständig geklärt und beinhaltet unter anderem die Modulation von natürlichen Killerzellen (Bielekova et al. 2006) und Antigen präsentierenden Zellen (Wuest et al. 2011).

Klinische Studien zur Wirksamkeit von Daclizumab:

In der initialen Studie reduzierte Daclizumab als Add-on-Therapie zu IFN- β bei 6 RRMS- und 5 SPMS-Patienten die KM-Aufnahme im MRT-Scan um 78 % und die Schubrate um 81 % (Bielekova et al. 2004).

In 2 weiteren Phase-II-Studien mit 7 RRMS- und 14 SPMS-Patienten über 5–25 Monate (Rose et al. 2004) und 9 Patienten über 27,5 Monate (nicht nach Verlaufstyp unterschieden; Rose et al. 2007) wurde die Wirksamkeit der Daclizumab-Add-on-Therapie bei Patienten mit Krankheitsaktivität trotz IFN- β -Therapie untersucht. In der ersten Studie kam es zu einer Reduktion der Schubrate (73 %) und zu einem mittleren EDSS-Rückgang um –1,5 Punkte im genannten Zeitraum. Auch die MRT-Aktivität wurde durch Daclizumab deutlich reduziert. In der zweiten Studie führte die zusätzliche Therapie zu IFN- β mit Daclizumab (1 mg/kg KG) ebenfalls zu einer signifikanten Reduktion der Schubrate und des EDSS sowie zu einer vierfachen Reduktion neuer KM-aufnehmender Läsionen.

In der bislang am besten kontrollierten und größten Studie zur Wirksamkeit von Daclizumab (CHOICE-Studie) erhielten 230 RRMS-Patienten über 24 Wochen 1:1:1 randomisiert entweder hochdosiert

Daclizumab s.c. (11×2 mg/kg KG) plus IFN- β oder niedrigdosiert Daclizumab s.c. (6×1 mg/kg KG) plus IFN- β oder Placebo plus IFN- β (Wynn et al. 2010). Im Vergleich zur IFN- β -Therapie plus Placebo führte die höhere Daclizumab-Dosierung plus IFN- β zu einer deutlichen Reduktion der KM-Aufnahme im MRT (75 %) und der Schubrate (43 %), die niedrigere Daclizumab-Dosierung führte ebenfalls zu einer signifikanten Reduktion sowohl KM-aufnehmender Läsionen im MRT-Scan (25 %) als auch der Schubrate (32 %).

Die Ergebnisse zweier weiterer Studien, SELECT (Phase IIb) und der DECIDE (Phase III), wurden bislang entweder nur auf großen Kongressen vorgestellt oder stehen noch aus. In einer Pressemitteilung wurden die vorläufigen Ergebnisse der SELECT-Studie bekanntgegeben (www.reuters.com, 09. August 2011). Bei 600 RRMS-Patienten zeigte die Daclizumab-Monotherapie in den Dosierungen 150 mg oder 300 mg (s.c., alle 4 Wochen) im Vergleich zu Placebo über 48 Wochen eine Reduktion der jährlichen Schubrate um 54 % im 150-mg-Arm und um 50 % im 300-mg-Arm.

Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil:

Die bisherigen Beobachtungen aus den kleineren offenen Studien und aus der CHOICE-Studie legen ein überschaubares Nebenwirkungsprofil von Daclizumab nahe: Bei den mit Daclizumab behandelten Patienten wurden leichte Infektionen des oberen Respirationstraktes und des Urogenitaltraktes (vergleichbar mit IFN- β), die Entwicklung von neutralisierenden Antikörpern (8 %) und vorübergehender Hautausschlag (15 %) beobachtet. Diese Befunde werden durch Erfahrungen in der Transplantationsmedizin gestützt, wo Daclizumab seit über 10 Jahren eingesetzt wird (Webster et al. 2010).

5.8 Symptomatische Therapie

Neben der Immunmodulation und Immunsuppression ist die symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose wichtiger Bestandteil eines umfassenden Therapiekonzepts. Sie beinhaltet sowohl medikamentöse als auch nicht medikamentöse Maßnahmen, wie z.B. Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie, psychologische Therapie einschließlich der multimodalen Rehabilitation. Ziel der symptomatischen MS-Therapie ist es, die funktionellen Fähigkeiten der Patienten, die durch einzelne oder eine Kombination von Symptomen eingeschränkt sind, wiederherzustellen, zu verbessern, eine Verschlechterung zu verlangsamen sowie mögliche Komplikationen dieser Symptome zu vermeiden. Insgesamt soll damit eine Steigerung der Lebensqualität der MS-Betroffenen erzielt werden.

Funktionell besonders einschränkende und im Krankheitsverlauf häufige Symptome der MS sind Spastik und Muskelschwäche, Schmerzen und Sensibilitätsstörungen, Einschränkungen der Blasen-, Darm- und sexuellen Funktionen, Ataxie und Tremor, kognitive Störungen, Fatigue, Depression sowie Dysphagie und Dysarthrie. Daneben können sehr zahlreiche weitere Symptome auftreten. Das Vorliegen eines oder mehrerer dieser Symptome kann eine stationäre Akutbehandlung, eine stationäre oder ambulante Rehabilitation oder auch funktionelle ambulante Einzelbehandlungen erforderlich machen.

In diesem Abschnitt wird auf einige der funktionell besonders einschränkenden Symptome und ihre Behandlung eingegangen, nämlich Spastik und eingeschränkte Mobilität, Ataxie und Tremor, Fatigue, kognitive Störungen sowie Blasen- und Sexualfunktionsstörungen.

5.8.1 Multimodale stationäre Rehabilitation

Für die multimodale stationäre Rehabilitation als wichtigem Teil der symptomatischen Therapie gilt, dass

sie zwar keine Veränderungen einzelner Symptome, jedoch einen Zugewinn im Bereich der Aktivitäten (bzw. Verringerung von Beeinträchtigungen) und der Partizipation bewirkt (Dalgas et al. 2008). Intensive ambulante oder häusliche Rehabilitationsprogramme führen kurzfristig zur Verringerung von Symptomen und funktionellen Beeinträchtigungen, was sich wiederum in Verbesserungen der Teilhabe und der Lebensqualität niederschlägt (Dalgas et al. 2008). Reha-Programme mit niedrigerer Intensität, jedoch längerer Dauer bewirken einen Zugewinn an Lebensqualität. Empfehlungen zu Art und Intensität von physischer Aktivität und Training beziehen sich auf Studien mit Patienten bis zu einem EDSS ≤ 7 . Ausdauertraining niedriger bis mäßiger Intensität wird generell gut vertragen und bewirkt eine Verbesserung der aeroben Kapazität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der Stimmung und einer möglicherweise vorliegenden Depression, nicht jedoch der funktionellen Kapazität, gemessen als Ganggeschwindigkeit (Khan et al. 2007). Auch die Verträglichkeit eines Widerstandstrainings ist gut. Es verbessert die Muskelkraft sowie wahrscheinlich auch funktionelle Fähigkeiten wie das Aufstehen, das Gehen und das Treppensteigen. Für die Bewertung einer Kombination aus Ausdauer- und Widerstandstraining liegen derzeit noch keine ausreichenden Studien vor (Khan et al. 2007).

Auf einzelne funktionelle Therapien im Rahmen von Physiotherapie, Ergotherapie sowie Sprach- und Schlucktherapie kann hier nicht näher eingegangen werden; hierzu sei auf die einschlägige Literatur verwiesen (Henze 2005).

5.8.2 Therapie der Spastik

Spastik ist kein typisches Frühzeichen einer MS, tritt jedoch im weiteren Verlauf außerordentlich häufig auf (bei bis zu 70 % der Patienten). Der Muskeltonus kann permanent (tonische Spastik), aber auch intermittierend (einschießende, phasische Spastik) gesteigert sein.

Wesentliche Folge der spastischen Tonuserhöhung ist die Einschränkung der Mobilität. Generell kann Spastik die Aktivitäten des täglichen Lebens ebenso wie die Teilhabe am sozialen und beruflichen Leben der betroffenen Patienten erheblich beeinträchtigen. Spastische Automatismen kommen besonders bei spinal ausgelöster Spastik vor und äußern sich z.B. durch akute Adduktionen oder Flexionen der Beine. Dann klagen die Patienten auch oft über „einschießende“, starke Schmerzen. Ebenso kann Spastik in erheblichem Umfang die Körperpflege behindern, z.B. können bei starker Adduktorenspastik die Intimhygiene und die Blasenentleerung beeinträchtigt sein. Bettlägerigkeit im Rahmen der spastikbedingten Immobilisierung beinhaltet außerdem die Gefahr von Dekubitalulzera. Spastik kann jedoch partiell hilfreich sein, wenn durch sie z.B. ein leicht- bis mittelgradig paretisches Bein stabilisiert wird und der Patient dadurch selbstständig stehen oder langsam allein bzw. mit Hilfsmitteln gehen kann.

Ziele der Therapie sind die Verbesserung von Mobilität und Geschicklichkeit, das Erreichen physiologischer Bewegungsmuster, eine Reduktion spastikbedingter Schmerzen, die Erleichterung pflegerischer Maßnahmen sowie die Vermeidung von Komplikationen wie Kontrakturen, Deformierungen und Dekubitalulzera und damit eine verbesserte Lebensqualität.

Basis der Therapie ist die Ausschaltung, Reduktion oder Vermeidung Spastik auslösender Faktoren wie urogenitale Infekte, Störungen der Magen-Darm-Funktion, Schmerzen, Dekubitalulzera, unbequeme Kleidung/Schuhe oder nicht ausreichend angepasste Hilfsmittel. Ebenso wichtig ist das Erlernen eines Spastik vermeidenden Verhaltens bei Körperhaltung, Lagerung, Bewegungen und Transfer (Henze 2004).

5.8.2.1 Physiotherapie

Neben der Ausschaltung, Reduktion und Vermeidung Spastik auslösender Faktoren ist die Physiotherapie mit ihren unterschiedlichen, nicht apparativen (z.B. nach Bobath) und apparativen Behandlungsmethoden (u.a. Laufbandtraining mit Körpergewichtsentlastung, motorgetriebene Bewegungstrainer) grundlegendes Element einer antispastischen Behandlung im Rahmen der multimodalen Rehabilitation (s.o.). Auch wenn nur wenige aussagekräftige Studien vorliegen, sind Wert und Wirksamkeit der Physiotherapie seit Langem unbestritten.

Aktive Therapien:

Motorgetriebene Fahrräder zur Durchführung von Bewegungen der Beine oder der Arme, jeweils ohne Widerstand, führen zu einer Reduktion der Spastik (Sosnoff u. Motl 2010), ebenso ein Laufbandtraining mit partieller Körpergewichtsentlastung (Giesser et al. 2007).

Passive Therapien:

Hierzu gehören insbesondere die Applikation von Kälte mittels einer Eisbehandlung sowie – in eher seltenen Fällen – der Einsatz dynamischer oder statischer Schienen sowie die Benutzung von Airsplints. Der Nutzen dieser Therapien ist meist nur temporär.

5.8.2.2 Medikamentöse Therapie

Eine medikamentöse Therapie mit Antispastika ist indiziert, wenn durch physiotherapeutische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung zu erzielen ist. Die Wirkung Spastik mindernder Medikamente sollte regelmäßig überprüft werden. Die Gabe von Antispastika sollte situations- und zeitgerecht geplant werden: langsame Höherdosierung, erfordernisbezogene Verteilung über den Tag, erste Gabe ggf. bereits 30–45 Minuten vor dem Aufstehen, letzte Gabe vor dem Einschlafen, griffbereite „Bedarfsmedikation“ zur Erleichterung der Nachtruhe. Die individuell beste Dosis muss dabei oft langsam titriert werden.

Orale Antispastika:

Zur Verringerung der Spastik stehen vor allem die folgenden Substanzen zur Verfügung:

- **Baclofen** (on label; Sawa u. Paty 1979, Brar et al. 1991)
- **Tizanidin** (on label; Smith et al. 1994, UK-Tizanidine-Trial-Group 1994, Nance et al. 1997)
- **Gabapentin** zur Therapie vor allem der tonischen Spastik und der hiermit verbundenen Schmerzen in Dosierungen von 1200 mg/d bzw. bis 2700 mg/d (off-label; Mueller et al. 1997, Cutter et al. 2000). Ein Vergleich von Gabapentin gegen die etablierten Antispastika fehlt. Gabapentin wird in aller Regel gut vertragen.
- **Dantrolen, Tolperison, Benzodiazepine:** Eine positive Wirkung auf die Spastik ist für diese Substanzen nicht durchgehend dokumentiert. Aufgrund möglicher unerwünschter Wirkungen von Dantrolen (Leber) sowie der Benzodiazepine (Sedierung, Muskelschwäche, Abhängigkeit) sollten diese Medikamente nur in Ausnahmefällen eingesetzt werden. Insbesondere die Therapie der Spastik mit Benzodiazepinen ist nur bei anderweitig nicht beherrschbarer generalisierter Spastik vertretbar.

Die Wirkung von Cannabinoiden, insbesondere **Tetrahydrocannabinol** (THC) und **Cannabidiol** (CBD), auf die Spastik war bislang umstritten (u.a. Zajicek et al. 2003). Zuletzt wurden jedoch mehrere Studien mit Nabiximols, einem oromukosalen Spray (2,7 mg THC + 2,5 mg CBD pro Sprühstoß), publiziert, das eine signifikante antispastische Wirkung zeigte (Wade et al. 2010, Novotna et al. 2011) und gut verträglich ist. In

diesen Studien wurde Nabiximols zumeist zusätzlich zu einer Therapie mit Baclofen oder Tizanidin oder anstelle einer nicht ausreichenden medikamentösen Therapie gegeben. Die Wirkung sollte vor einer Langzeittherapie allerdings in einem 3- bis 4-wöchigen Behandlungsversuch getestet werden, da nur etwa 40 % der Patienten auf eine antispastische Therapie mit Cannabinoiden mit einer Reduktion ihrer Spastik reagieren. Kürzlich erfolgte unter dem Handelsnamen Sativex die Zulassung einer Kombination aus THC und einem antieuphorisierenden Rezeptorblocker als oromukosales Spray.

Erwähnt werden soll auch **4-Aminopyridin (Fampridin)**, auch wenn dieser Kaliumkanalblocker nicht zur Therapie der Spastik entwickelt wurde. Bei einer Untergruppe („Responder“) von MS-Patienten mit einer Gangstörung führt retardiertes Fampridin zu einer signifikanten Zunahme sowohl der Gehgeschwindigkeit als auch der subjektiven Gehfähigkeit (Goodman et al. 2009, Goodman et al. 2010). Im Frühjahr 2011 wurde diese Therapieform für die MS-Behandlung zugelassen. Demgegenüber liegen für die intrathekale Administration von **Triamcinolon-Acetonid** (TCA; 3–6 × alle 3–4 Tage, jeweils 40 mg) lediglich nicht kontrollierte Studien vor, die für die behandelten Patienten eine signifikante Verlängerung der Gehstrecke (Hoffmann et al. 2006a, Lukas et al. 2009) und Erhöhung der Gehgeschwindigkeit (Hoffmann et al. 2006a) zeigten.

Invasive Therapiemaßnahmen:

- **Botulinum-Toxin A:** Eine Indikation besteht bei ausgeprägter lokaler Spastik, z.B. einer ausgeprägten Adduktorenspastik. Für die beiden Präparate Botox (400 E) und Dysport (bis 1500 E) konnte eine signifikante Verbesserung einer vorbestehenden Adduktorenspastik gegenüber Placebo gezeigt werden (Snow et al. 1990, Hyman et al. 2000). Mittels Physiotherapie (passive/aktive Übungen, Muskeldehnung) direkt nach einer Injektion von Botulinum-Toxin A (Botox) kann bei Patienten mit fokaler Spastik die Wirkung intensiviert werden (Giovannelli et al. 2007). Botulinum-Toxin A ist in Deutschland zur Therapie des spastischen Spitzfußes bei infantiler Zerebralparese sowie des spastischen Handgelenks und der Hand nach Schlaganfall zugelassen. Aufgrund der Stellungnahme des Arbeitskreises Botulinumtoxin e.V. der DGN zur Kostenerstattung bei „Off-Label-Indikationen“ sollte eine Kostenübernahme zur Behandlung der Extremitätenspastik infolge Multipler Sklerose ebenso möglich sein.
- **Intrathekales Baclofen:** Mittels intrathekaler Applikation von Baclofen kann vor allem die spinale Spastik deutlich verringert werden, ebenso nimmt die Häufigkeit spontaner Muskelspasmen ab (Penn et al. 1989, Middel et al. 1997, Ben Smail et al. 2006). Eine Indikation für diese Therapie besteht auch dann, wenn die (Para-)Spastik zu erheblichen Kontrakturen oder Fehlstellungen der Beine führt und dadurch die Lagerung eines Patienten im Bett, der Transfer in den Rollstuhl, das Sitzen im Rollstuhl sowie die Intimpflege eingeschränkt werden. Die Wirkung kann mehr als 10 Jahre anhalten (Rekand u. Gronning 2011). Diese Therapie erfordert eine gute Kooperation mit Neurochirurgen und eine gute Nachbetreuung, damit nicht nur Pumpenfüllung und transkutane Programmierung sichergestellt sind, sondern auch Komplikationen wie Muskelschwäche, Kopfschmerzen, Bewusstseinsstörungen, Infektionen oder Katheterdislokationen rasch erkannt und zielgerichtet behandelt werden können.

5.8.3 Therapie von Ataxie und Tremor

Stand- und Gangataxie, Dysmetrie und Tremor schränken die Mobilität der Patienten und seine Selbstständigkeit bei alltagsrelevanten Tätigkeiten, im Haushalt sowie bei der Ausübung von Beruf und Hobbys oft erheblich ein. Als Behandlungen kommen prinzipiell physiotherapeutische bzw. rehabilitative,

medikamentöse und neurochirurgische Maßnahmen in Betracht. Deren Wirkung ist allerdings zumeist nicht hinreichend gesichert (Khan et al. 2007).

5.8.3.1 Physikalische Therapie, Physiotherapie und Ergotherapie

Mittels Kühlung eines betroffenen Arms über 15 Minuten werden Amplitude und Frequenz des Tremors für 30 Minuten oder länger verringert, sodass Patienten in dieser Zeit feinmotorische Tätigkeiten leichter durchführen können (Feys et al. 2005). Physiotherapie und Ergotherapie können ebenfalls zu einer besseren Bewältigung alltagspraktischer Tätigkeiten beitragen (Jones 1996).

5.8.3.2 Medikamentöse Therapie

Es wurden unter anderem Isoniazid, Baclofen, Carbamazepin, Ondansetron und Cannabinoide untersucht (Übersichten bei Henze 2004, Mills et al. 2007). Keine der genannten Substanzen zeigte einen wesentlichen Effekt auf ataktische Symptome. Auch für Levetiracetam konnten anfänglich berichtete positive Effekte auf die subjektive Intensität des Tremors, eine Ataxie-Skala sowie auf die Bewältigung von Alltagsaktivitäten (Striano et al. 2006) nicht bestätigt werden (Feys et al. 2009). Dagegen führte Topiramate in einer kleinen offenen, nicht kontrollierten Studie (n = 9, davon n = 5 mit MS) bei einer Dosis von täglich 2 × 25 mg bis 2 × 100 mg zu einer Verringerung der Tremoramplitude sowie zu einer Verbesserung beim Schreiben, Zeichnen und der Einnahme von Mahlzeiten (Sechi et al. 2003). Ähnliche Ergebnisse wurden in einem aktuellen Fallbericht dargestellt (Schroeder et al. 2010).

5.8.3.3 Invasive Verfahren

In mehreren Studien, jeweils mit sehr kleinen Fallzahlen, wurde die Wirkung einer Tiefenhirnstimulation untersucht. Die Deutsche Arbeitsgemeinschaft Tiefe Hirnstimulation hat hierzu jüngst Empfehlungen publiziert. Hiernach kann durch Stimulation des Thalamus (N. ventralis intermedius) bei vielen Patienten mit ausgeprägtem MS-bedingtem Tremor eine Besserung erreicht werden. Die Operation setzt eine ausführliche präoperative Charakterisierung des Tremors, der Ataxie und der resultierenden Beeinträchtigungen, eine sorgfältige intraoperative Austestung des Effektes der Nebenwirkungen sowie eine sorgfältige und intensive postoperative sowie im weiteren Verlauf bei Symptomzunahme durchgeführte Einstellung der Stimulationsparameter und Nachbetreuung voraus (Timmermann et al. 2009). Diese Empfehlungen wurden durch eine vor Kurzem publizierte englische Studie untermauert, in der über einen Beobachtungszeitraum von 5,2 Jahren eine permanente Tremorreduktion nach Thalamusstimulation an 11 von 18 behandelten Armen erzielt werden konnte (Thevathasan et al. 2011).

5.8.4 Therapie der Fatigue

Das Fatigue-Syndrom bezeichnet eine abnormal erhöhte Erschöpfbarkeit, unter der 60–90 % der MS-Betroffenen leiden und die bereits frühzeitig im Krankheitsverlauf auftreten kann. Mit knapp 50 % ist sie sogar das häufigste Symptom der MS in dieser Patientengruppe (Stuke et al. 2009). Häufig beeinflusst die Fatigue die körperliche und/oder geistige Leistungsfähigkeit derart, dass Alltag und berufliche Anforderungen nicht mehr bewältigt werden können und die Lebensqualität erheblich eingeschränkt ist. Konzeptionell lässt sich die MS-assoziierte Fatigue auf mehreren Ebenen und Dimensionen beschreiben: So existiert neben der subjektiven Wahrnehmung einer erhöhten Erschöpfbarkeit eine objektivierbare Abnahme der Leistungsfähigkeit, neben einer nahezu ständig vorhandenen Energie- und Antriebslosigkeit („Trait“-Variable) gibt es eine Ermüdbarkeit, die im Verlauf stärker wird („State“-Variable). Von der

körperlichen Erschöpfbarkeit kann auch eine mentale („kognitive“) Fatigue abgegrenzt werden (Kos et al. 2008).

Die Ursachen der Fatigue sind weitgehend ungeklärt und wahrscheinlich multifaktoriell. Wichtig ist zunächst, sekundäre Ursachen wie Depressionen, Anämie, Schilddrüsenfunktionsstörungen oder Schlafstörungen auszuschließen bzw. zielgerichtet zu behandeln (Kos et al. 2008). Die primäre, MS-bedingte Fatigue ist zu Schädigungen des motorischen Kortex bzw. der Basalganglien korreliert, aber auch zu endokrinen und kardiovaskulären Faktoren, immunologischen Parametern und Aufmerksamkeitsstörungen (Flachenecker 2009). Eine objektive Beurteilung ist mit der „Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)“ möglich, wobei sich hier vor allem die Bestimmung der tonischen Alertness bewährt hat (Flachenecker 2012).

5.8.4.1 Nicht medikamentöse Therapie

Die Therapie besteht in erster Linie aus nicht medikamentösen Maßnahmen. Aerobes Ausdauertraining auf dem Ergometer oder dem Laufband bzw. Widerstandstraining haben sich als wirkungsvoll erwiesen (Neill et al. 2006), wenngleich die Evidenz inkonsistent und insgesamt nur unzureichend ist (Rietberg et al. 2005). Mehrere kleine, kontrollierte Studien deuten darauf hin, dass Energie-Management-Programme mit Prioritätensetzung, Tagesstrukturierung und Einhalten regelmäßiger Pausen die Fatigue reduzieren können (Flachenecker 2012). Bei wärmeempfindlichen Patienten kann Kühlung, z.B. durch eine Klimaanlage, kaltes Duschen oder das Tragen einer Kühlweste hilfreich sein. Yoga und Entspannungstraining haben zwar in einzelnen Studien Effekte gezeigt (Flachenecker 2012), die Ergebnisse sind aber inkonsistent, sodass eine generelle Empfehlung nicht gegeben werden kann. Unterstützend können psychologische Interventionen wie eine kognitive Verhaltenstherapie, Gruppenangebote oder Selbstmanagement-Programme eingesetzt werden (Neill et al. 2006). Diätetische Maßnahmen sind nicht wirksam (Flachenecker 2012). Elektromagnetische Wellen haben zwar zunächst vielversprechende Resultate gezeigt (Neill et al. 2006), die Ergebnisse konnten aber nicht reproduziert werden (Flachenecker 2012). Die empfohlenen Interventionen können gut im Rahmen eines multimodalen Rehabilitationsprogramms angeboten werden (Lee et al. 2008).

5.8.4.2 Medikamentöse Therapie

Zur medikamentösen Therapie existieren Metaanalysen für Amantadin, Modafinil und Pemolin, wobei positive Effekte nur für **Amantadin** gefunden werden konnten (Peuckmann et al. 2010). Insgesamt ist auch hier die Datenlage unzureichend. 5 kontrollierte Studien mit insgesamt 272 MS-Patienten ergaben bei heterogenen Studienendpunkten schwache und inkonsistente Effekte von Amantadin auf die MS-assoziierte Fatigue, wobei die klinische Bedeutung unklar bleibt (Pucci et al. 2007). Die Dosierung beträgt bis zu 2 × 100 mg täglich und kann auf 3 × 100 mg bzw. 2 × 150 mg gesteigert werden. In der Regel wird die Therapie gut vertragen, die Nebenwirkungen sind zumeist leicht und bestehen aus Unruhe, Schlafstörungen, Harnverhalt und Ödemen. Aufgrund einer rezenten Empfehlung des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) soll die Amantadin-Therapie für diese Indikation nicht mehr erstattungsfähig sein.

Modafinil erschien in unkontrollierten Studien erfolgversprechend, wie auch in einer placebokontrollierten Crossover-Studie (Rammohan et al. 2002, Brown et al. 2010). Allerdings konnte in einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studie mit 115 MS-Patienten nach 5 Wochen zwar eine Verbesserung der Fatigue anhand der „Modified Fatigue Impact Scale“ (MFIS) für beide Gruppen gefunden

werden, zwischen Placebo und Modafinil ergaben sich aber keine signifikanten Unterschiede (Stankoff et al. 2005). Daher kann ein Therapieversuch im Einzelfall unternommen werden, vor allem, wenn sich eine Aufmerksamkeitsstörung als Ursache der Fatigue nachweisen lässt.

Pemolin, L-Carnitin, Prokarin, 4-Aminopyridin (Fampridin) und Ginkgo biloba hatten in kleineren, kontrollierten Studien keine bzw. inkonsistente Effekte und können daher nicht empfohlen werden. Eine Crossover-Studie mit 30 Patienten berichtete über positive Effekte mit Acetylsalicylsäure 1300 mg täglich im Vergleich zu Placebo (Wingerchuk et al. 2005), wobei die Bedeutung dieses Befunds derzeit unklar ist.

5.8.5 Therapie kognitiver Störungen

Kognitive Störungen schränken Lebensqualität, berufliche Leistungsfähigkeit und soziale Funktionsfähigkeit erheblich ein und kommen bei 40–65 % der MS-Erkrankten vor (Mattioli et al. 2010b). Sie sind unabhängig von körperlicher Behinderung oder Verlaufsform, können bereits frühzeitig im Krankheitsverlauf auftreten, sind mit kortikaler Atrophie korreliert und manifestieren sich eher mit interindividuell unterschiedlichen, umschriebenen Defiziten als mit einem generellen Abbau kognitiver Funktionen. Die häufigsten Beeinträchtigungen sind Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen, verzögerte Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, eingeschränkte Exekutivfunktionen und Gedächtnisstörungen, wobei sich hinter den subjektiv beklagten Gedächtnisstörungen oftmals Aufmerksamkeitsstörungen verbergen; demenzielle Entwicklungen oder Sprachstörungen sind selten (Langdon 2011). Während Kortikosteroide eine transiente (maximal 6 Monate anhaltende) Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit bewirken können, scheint die Immuntherapie nicht nur den körperlichen Zustand, sondern auch kognitive Funktionen stabilisieren zu können (Tumani u. Uttner 2007).

Zur Diagnostik stehen Screening-Tests, mehr oder weniger kurze Testbatterien und ausführliche, zum Teil computergestützte neuropsychologische Untersuchungsverfahren zur Verfügung. In einer systematischen Übersichtsarbeit konnten 23 Testbatterien und 74 neuropsychologische Untersuchungsverfahren identifiziert werden, die zur Diagnostik und Therapiebeurteilung eingesetzt werden (Ferreira 2010).

Screening-Tests wie der PASAT („paced auditory serial addition test“), der Zahlen-Symbol-Test („symbol digit modalities test“, SDMT) oder der FST („faces symbol test“) werden durch Aufmerksamkeit, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, Exekutivfunktionen und Arbeitsgedächtnis beeinflusst und erlauben nur eine globale Abschätzung kognitiver Funktionsstörungen, für eine Verlaufsbeurteilung oder eine detaillierte Diagnostik sind sie nicht geeignet. Hierfür ist eine ausführliche neuropsychologische Untersuchung notwendig.

Die therapeutischen Möglichkeiten bestehen grundsätzlich in einem störungsspezifischen kognitiven Training, der Vermittlung von Kompensationsstrategien, einer begleitenden Psychotherapie mit Angehörigenberatung sowie einer medikamentösen Therapie.

5.8.5.1 Nicht medikamentöse Therapie

Während in einer früheren, systematischen Übersicht aufgrund der heterogenen Studienlage keine Empfehlung für ein spezifisches Aufmerksamkeitstraining gegeben werden konnte (O'Brien et al. 2008), sind seitdem einige (allerdings kleinere) kontrollierte Studien erschienen, die ein intensives und spezifisches Aufmerksamkeitstraining als nützlich erscheinen lassen (Mattioli et al. 2010a, Mattioli et al. 2010b). In ähnlicher Weise waren Exekutivfunktionen, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und

Gedächtnis nach einem 4- bis 12-wöchigen Training zumindest partiell verbessert. Die positiven Effekte hielten teilweise für 6–12 Monate an (Brenk et al. 2008, O'Brien et al. 2008, Fink et al. 2010, Mattioli et al. 2010a, Mattioli et al. 2010b). Obwohl auch ein unspezifisches Training wirksam sein kann (Brenk et al. 2008), scheint in der überwiegenden Zahl der Untersuchungen jedoch ein störungsspezifisches Training notwendig zu sein. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer umfassenden, neuropsychologischen Diagnostik zur Charakterisierung von Art und Ausmaß der kognitiven Einschränkungen.

Die Vermittlung von Kompensationsstrategien und eine begleitende Psychotherapie erscheinen erfolgversprechend, um mit den kognitiven Störungen besser umgehen zu können (O'Brien et al. 2008).

5.8.5.2 Medikamentöse Therapie

Zur medikamentösen Therapie wurde bisher Donepezil in einer Dosierung von 10 mg täglich empfohlen, nachdem eine 6-wöchige Behandlung zwar klinisch marginale, aber signifikante Effekte beim Erlernen einer Wortliste („selective reminding test“, SRT) gezeigt hatte (Krupp et al. 2004). Diese Ergebnisse konnten in einer multizentrischen, randomisierten Studie mit 120 MS-Patienten und Lernstörungen nicht reproduziert werden. Hier waren nach 6 Wochen weder im primären Studienendpunkt (SRT) noch bei irgendeinem sekundären Endpunkt signifikante Unterschiede zu Placebo festzustellen (Krupp et al. 2011). Somit kann Donepezil nun nicht mehr zur Behandlung kognitiver Störungen empfohlen werden.

Auch andere Antidementiva wie Rivastigmin (Shaygannejad et al. 2008) oder Memantin (Lovera et al. 2010) waren über einen Zeitraum von 3 Wochen nicht wirksam, ebenso wenig wie Amantadin, Pemolin (Geisler et al. 1996) oder Methylphenidat (Harel et al. 2009). L-Amphetamin in einer Dosierung von 30 mg über 4 Wochen hatte signifikante Effekte auf einige Lern- und Gedächtnisfunktionen. Nachdem aber die primären Studienendpunkte verfehlt wurden, müssen diese Ergebnisse noch reproduziert werden. Zum jetzigen Zeitpunkt existiert daher keine medikamentöse Therapie, die zur symptomatischen Behandlung kognitiver Störungen bei der MS empfohlen werden könnte.

5.8.6 Therapie von Blasenstörungen

Blasenstörungen sind häufige Komplikationen der MS. In Abhängigkeit von Diagnosekriterien und Erkrankungsbeginn ergibt sich eine Prävalenz von 32–97 % (de Seze et al. 2007). Bei bis zu 14 % der Patienten sind Blasenstörungen sogar das Erstsymptom (Phadke 1990). Die psychosozialen Krankheitsfolgen sind schwerwiegend, die Einschränkung der Lebensqualität wird von Patienten als hoch eingestuft (Hemmett et al. 2004). Neurogene Blasenstörungen bei MS können unterteilt werden in Detrusor-Hyperreflexie, Detrusor-Hyporeflexie und Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie. Symptome können Drangsymptome, Inkontinenz sowie Harnverhalt sein. Als Komplikationen können Harnwegsinfekte, morphologische Veränderungen des unteren und oberen Harntraktes, Nierenschädigungen und Blasenkarzinome auftreten (Stoffel 2010).

Die Entwicklung von Therapiestrategien bei neurogenen Blasenstörungen bei MS ist eine interdisziplinäre Aufgabe von Neurologen und Urologen. Diagnostik und Therapie sind ganz überwiegend Aufgabe des Facharztes für Urologie. Für den behandelnden Neurologen sind die Kenntnisse der Behandlungsmöglichkeiten, der Differenzialindikation, der Nebenwirkungen und der kooperativen Versorgungsmöglichkeiten unumgänglich. An dieser Stelle kann nur eine grobe Übersicht gegeben werden. Erforderlich ist eine interdisziplinäre Leitlinie.

Bei MS-Patienten ohne Blasenbeschwerden sollte eine gezielte Anamnese zum Miktionsverhalten, zur

Kontinenz und zu Harnwegsinfekten, ggf. auch eine sonografische Restharnbestimmung erfolgen. Bei bereits vorhandenen Blasenstörungen kann die Diagnostik ergänzt werden durch bakteriologische Urinuntersuchungen, Kreatinin-Clearance, Uroflowmetrie, Urethrozystoskopie und (Video-)Urodynamik (de Seze et al. 2007). Für die Individualisierung der Therapiestrategie ist die Kenntnis urodynamischer Befunde erforderlich.

5.8.6.1 Nicht medikamentöse Therapie:

Grundlage jeder Therapie ist eine Verhaltenstherapie. Diese beinhaltet das Führen von Miktionstagebüchern, die Evaluation und Berücksichtigung der richtigen Trinkmenge in Abhängigkeit vom Störungsmuster, Beckenbodentraining und Biofeedbackverfahren.

Miktionstagebücher dienen der Verlängerung von zu kurzen Miktionsintervallen und zur Anpassung des Entleerungsrhythmus an die individuelle Blasenkapazität zur Vermeidung eines unwillkürlichen Harnverlustes.

Entgegen der weitverbreiteten Empfehlung, auf ausreichende oder übermäßige Trinkmengen zu achten, kann bei Patienten mit überaktiver Blase eine gezielte Reduktion der Trinkmenge um 25 % die Miktionsfrequenz, die Drangsymptomatik und die Nykturie bedeutsam reduzieren und damit die Lebensqualität steigern (Hashim u. Abrams 2008). Empfohlen werden Trinkmengen von 1–2 Liter pro Tag.

Beckenbodentraining mit und ohne Elektrostimulation sowie EMG-Biofeedback sind wirksame nicht medikamentöse Verfahren zur Behandlung von Blasenstörungen (Wang et al. 2004). Die besten Effekte werden in der kombinierten Anwendung der Verfahren erzielt (McClurg et al. 2006).

Zum intermittierenden Selbstkatheterismus liegen zahlreiche kontrollierte Studien vor, überwiegend bei Patienten mit Querschnittslähmung oder gemischten Patientenkollektiven. Diese Methode wird bei Patienten mit neurogener Blasenentleerungsstörung in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/043-043.html>) und den Guidelines der European Association of Urology (<http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>) empfohlen. Die intermittierende Selbstkatheterisierung ist bei neurogenen Blasenentleerungsstörungen mit Restharnbildung eine wirksame und lebenslang anwendbare Methode zur Behandlung der Inkontinenz und Reduktion der Häufigkeit von Harnwegsinfekten (Chartier-Kastler u. Denys 2011). Es liegen zwar keine placebokontrollierten Studien mit ausschließlich MS-Patienten vor, die Selbstkatheterisierung bei MS-Patienten wird aber empfohlen, wenn keine ausreichende Blasenentleerung erzielt werden kann und die Restharnmengen 100 ml überschreiten (Fowler et al. 2009). Dabei ist allerdings die Blasenkapazität zu berücksichtigen. Pressentleerungen sind kontraindiziert, eine suprapubische Dauerableitung sollte nach Möglichkeit vermieden werden. Bei schweren Sehstörungen, Ataxie oder kognitiven Defiziten kann die Durchführung der Selbstkatheterisierung erschwert sein.

5.8.6.2 Medikamentöse Therapie

Anticholinergika:

Medikamentöse Standardtherapie der überaktiven Blase sind Antimuskarinergika. Die Wirksamkeit und die Verbesserung der Lebensqualität sind in zahlreichen prospektiven Studien und einer Metaanalyse gut belegt (Chapple et al. 2008, Thompson et al. 2010). Für den deutschen Sprachraum existiert eine S2-Leitlinie „Therapie der überaktiven Blase“ der Deutschen Gesellschaft für Urologie

(<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-007.html>). In Deutschland sind folgende Substanzen für die Behandlung der überaktiven Blase zugelassen (geordnet nach Zulassungsjahr):

- Oxybutynin
- Tolterodin
- Trospiumchlorid
- Solifenacin
- Darifenacin
- Fesoterodin
- Propiverin

Duloxetin ist ebenfalls als Urologikum bei Belastungsinkontinenz der Frau zugelassen, was im Rahmen einer Therapie von depressiver Komorbidität bei MS-Patienten von Bedeutung sein kann. Die Präparate unterscheiden sich in Hinblick auf Wirksamkeit, Selektivität an den muskarinergen Acetylcholinrezeptoren, Verträglichkeit, Titrierbarkeit und Dosierung. Die Auswahl und Therapiekontrolle, insbesondere Dosisescalationsstrategien, sollten in der Regel durch oder in Absprache mit einem Facharzt für Urologie erfolgen, bei nicht ausreichender Wirksamkeit oder komplexer Fragestellung durch ein neurourologisch spezialisiertes Zentrum.

Harnansäuerung:

Methionin oder Cranberry-Präparate können die Häufigkeit von Harnwegsinfekten bei Patienten mit neurogenen Blasenstörungen reduzieren (Hess et al. 2008, Guay 2009). Es gibt keine Studien ausschließlich bei MS-Patienten. Aufgrund geringer Nebenwirkungen kann eine prophylaktische Therapie bei vermehrten Harnwegsinfekten grundsätzlich empfohlen werden.

Verringerung der Miktionsfrequenz:

Desmopressin als nasales Spray (1 Hub = 20 µg) kann bei erheblicher Pollakisurie die Miktionsfrequenz merklich senken und die Patienten damit für einige Stunden von einem Toilettenbesuch unabhängig machen (Bosma et al. 2005). Ein Hub ist in aller Regel ohne Nebenwirkungen, allerdings sollten Patienten mit eingeschränkter Herz- oder Nierenfunktion diese Behandlung nicht durchführen.

Botulinum-Toxin:

Inzwischen liegen mehrere placebokontrollierte Studien zur Wirksamkeit der intravesikalen Injektion von Botulinum-Toxin A bei Patienten mit neurogener, überaktiver Blase unterschiedlicher Ätiologien vor (Schurch et al. 2005, Ehren et al. 2007). Langzeitbeobachtungen speziell bei MS-Patienten stehen noch aus. Eine Zulassung für diese Therapie besteht zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht. Es handelt sich um eine vielversprechende Therapieoption, die wegen der geringen Nebenwirkungen und der Reversibilität der Effekte als Off-Label-Therapie in erfahrenen neurourologischen Zentren empfohlen werden kann.

5.8.6.3 Invasive Therapien

Sakrale invasive Neuromodulation:

Die invasive sakrale Neuromodulation ist ein wirksames Verfahren zur Reduktion von Inkontinenzsymptomen bei neurogenen Blasenstörungen (de Seze et al. 2007). Hierzu werden uni- oder bilateral Stimulationselektroden in die Sakralforamina S2–S4 eingeführt und nach Teststimulationen

Neurostimulatoren implantiert. Mit einer Komplikations- und Revisionsrate von 10 % innerhalb von 3 Jahren ist das Risiko nicht gering (Abrams et al. 2003). Es gibt bisher nur wenige Studiendaten bei MS-Patienten. Das Verfahren sollte aufgrund des progredienten Verlaufs der MS nur zurückhaltend eingesetzt werden. Geeignete Patienten sollten sorgfältig und nur von erfahrenen Zentren ausgesucht werden.

Rekonstruktive operative Verfahren:

Bei schweren Verläufen und Versagen nicht invasiver Therapiemaßnahmen können Patienten im Einzelfall von operativen Eingriffen mit Blasenaugmentation oder Harnblasenersatz profitieren (Stoffel 2010). Es liegen keine Langzeiterfahrungen bei MS-Patienten vor. Aufgrund der Krankheitsdynamik der MS sollten alle nicht reversiblen Maßnahmen nur als Ultima ratio und nach sorgfältiger zentrumsübergreifender Einzelfallprüfung durch MS-Zentren und spezialisierte operative Zentren erfolgen.

5.8.7 Therapie der sexuellen Dysfunktion

Störungen der Sexualität bei MS sind nicht nur ein individuelles Problem der Patienten, sondern führen oft auch zu erheblichen Partnerschaftskonflikten. Durch die häufige Manifestation der MS in einer sexuell zumeist sehr aktiven Lebensspanne ergeben sich zusätzliche Probleme für die Familienplanung und die Lebensqualität (Rieckmann et al. 2004).

Sexuelle Störungen treten im Verlauf der MS bei bis zu 80 % aller Betroffenen auf, bei Männern (75 %) häufiger als bei Frauen (ca. 50 %). Frauen berichten zumeist über Störungen der Orgasmusfähigkeit, z.B. aufgrund herabgesetzter Sensibilität im Genitalbereich, über eine verminderte Lubrikation in der Scheidenregion mit daraus resultierenden Schmerzen beim Verkehr oder eine verminderte Libido. Bei Männern liegen meist eine erektile Dysfunktion, eine zu frühe oder fehlende Ejakulation oder nachlassende Libido vor. Die sexuellen Dysfunktionen werden in primäre (Störungen der Libido, der Orgasmusfähigkeit, genitale Sensibilitätsstörungen, erektile Dysfunktion), sekundäre (Einschränkungen durch begleitende Symptome, z.B. Harninkontinenz, Anlage einer suprapubischen Harnableitung, Spastik, Fatigue, Einfluss von Medikamenten) und tertiäre Störungen (psychische Reaktionen auf die MS und die einzelnen Symptome, Stimmung, Beziehung zur Partnerin/zum Partner, etc.) eingeteilt.

Die Diagnostik umfasst neben einer ausführlichen neurologischen, psychologischen und sexualitätsbezogenen Anamnese auch die Frage nach Medikamenten, die zu einer sexuellen Funktionsstörung führen können, eine gynäkologische/urologische Konsultation sowie – in Einzelfällen – neurophysiologische Untersuchungen (z.B. Pudendus-SSEP, Beckenboden-EMG).

Die Therapie sexueller Funktionsstörungen beinhaltet psychotherapeutische Verfahren, medikamentöse sowie nicht medikamentöse bzw. invasive Therapien.

5.8.7.1 Nicht medikamentöse Therapie

Eine kognitive Verhaltenstherapie kann zu größerer Zufriedenheit mit dem eigenen Sexualleben, besserer problembezogener Kommunikation mit dem jeweiligen Partner sowie besseren Fähigkeiten führen, auf das Sexualleben bezogene Probleme zu lösen (Foley et al. 2001).

5.8.7.2 Medikamentöse Therapie

Medikamentös kommen bei der erektilen Dysfunktion überwiegend die Phosphodiesterase-5-(PDE-5)-Inhibitoren **Sildenafil** (zumeist 25 oder 50 mg), **Tadalafil** und **Vardenafil** (jeweils bis 20 mg) zum Einsatz

(Fowler et al. 2005, Lombardi et al. 2010). Lediglich in der Arbeit von Safarinejad konnte die positive Wirkung von Sildenafil nicht bestätigt werden (Safarinejad 2009). Die Kontraindikationen koronare Herzkrankheit, frische Herz- und Hirninfarkte sowie eine Vormedikation mit Nitraten oder Molsidomin müssen streng beachtet werden. Apomorphin und Yohimbin werden aufgrund nicht ausreichender Wirkung praktisch nicht mehr eingesetzt.

Sildenafil wurde auch bei 19 MS-Patientinnen mit sexuellen Funktionsstörungen mit nur geringem Erfolg eingesetzt (verstärkte Lubrifikation; Dasgupta et al. 2004). Bei mangelnder Lubrifikation der Scheide und Dyspareunie stehen vor allem hormonhaltige Cremes (z.B. Tibolon) zur Verfügung.

5.8.7.3 Invasive Verfahren

Eine weitere Behandlungsmöglichkeit der erektilen Dysfunktion ist die intrakavernöse Applikation von Prostaglandinen (Alprostadil), für die allerdings bei MS-Betroffenen keine Daten vorliegen. Diese Therapie sollte durch einen Urologen erfolgen. Vakuumpumpen oder operativ implantierte Penisprothesen spielen in der Therapie der erektilen Dysfunktion MS-betroffener Männer keine Rolle mehr.

6. Neuromyelitis optica und akute Enzephalomyelitis

Differenzialdiagnostisch müssen bei der Diagnose der MS besonders die Neuromyelitis optica (NMO, Devic-Syndrom) und die akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) bedacht werden, da sich therapeutische Prinzipien (bei der NMO frühzeitige Immunsuppression, bei der ADEM monophasischer Verlauf ohne Notwendigkeit einer längerfristigen Therapie) von denen der MS abgrenzen lassen.

6.1 Neuromyelitis optica (NMO)

6.1.1 Definition

Die Neuromyelitis optica (NMO) ist eine immunvermittelte, chronisch entzündliche Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS) und klinisch gekennzeichnet durch Optikusneuritiden und Myelitiden mit häufig schlechter Rückbildungstendenz. Historisch ist die NMO lange Zeit als Subtyp der Multiplen Sklerose klassifiziert worden. Die Entdeckung eines spezifischen Autoantikörpers (Aquaporin-4-Antikörper, AQP4-Ak) im Serum von NMO-Patienten stützt die Annahme einer Beteiligung des humoralen Immunsystems bei der Erkrankung und erlaubt eine partielle Abgrenzung der NMO von der MS (Lennon et al. 2004, Lennon et al. 2005, Jarius et al. 2008c, Jarius u. Wildemann 2010). Die NMO verläuft mehrheitlich schubförmig, selten monophasisch (Wingerchuk et al. 2007).

6.1.2 Epidemiologie

Der Anteil der NMO an Fällen nicht erregerbedingter entzündlich demyelinisierender Erkrankungen des ZNS in der westlichen Welt wird mit unter 1 % angenommen (Shibasaki et al. 1981, Bizzoco et al. 2009). Bemerkenswert ist das Überwiegen des weiblichen Geschlechts (bis zu 9:1 gegenüber 3:1 bei MS). Der Altersgipfel liegt bei 39 Jahren (Wingerchuk et al. 2007), allerdings sind auch Fälle mit Erstmanifestation im Kindes- bzw. höheren Erwachsenenalter beschrieben (Barbieri u. Buscaino 1989, Davis et al. 1996). NMO und verwandte Erkrankungen zeigen eine gegenüber der MS höhere Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen (Jarius et al. 2008b, Kay et al. 2008, Pittock et al. 2008, Bergamaschi et al. 2009, McKeon et al. 2009, Wandinger et al. 2010).

Zur Erfassung epidemiologischer Daten der NMO-Patienten in Deutschland ist eine Meldung an das NEMOS-Register der Neuromyelitis-optica-Studiengruppe wünschenswert (www.nemos-net.de).

6.1.3 NMO-Spektrum-Erkrankungen

Neben der klassischen NMO werden AQP4-Ak auch bei den sogenannten „NMO-Spektrum-Erkrankungen“ (NMOSD) gefunden (Aktas u. Hartung 2009). Hierzu gehören unter anderem die isolierte longitudinale extensive transverse Myelitis (LETM), die monophasische oder rekurrende isolierte Optikusneuritis (ON) und distinkte Formen der Hirnstammenzephalitis.

6.1.4 Diagnose der NMO

Zur Abklärung einer NMO sind neben Anamnese und körperlicher Untersuchung ein Basislabor (siehe MS), fakultativ eine erweiterte Laboranalytik (siehe MS), die Bestimmung der AQP4-Antikörper, eine holospinale und zerebrale MRT und eine Liquoranalytik (siehe MS) erforderlich.

Nach den von Wingerchuk 2006 (Wingerchuk et al. 2006) vorgeschlagenen diagnostischen Kriterien sollten für die sichere Diagnose einer NMO neben den Leitsymptomen Optikusneuritis *und* Myelitis 2 der 3 folgenden Nebenkriterien erfüllt sein:

1. spinale MRT mit langstreckiger Myelonläsion (≥ 3 Wirbelkörpersegmente)
2. für eine MS nicht typische kraniale MRT nach den Kriterien von Paty (Paty et al. 1988) bei Erkrankungsbeginn bzw. Erstvorstellung
3. Nachweis von NMO-IgG-Antikörpern im Serum

Leitsymptom Optikusneuritis:

An eine NMO-assoziierte Optikusneuritis sollte gedacht werden bei:

- bereits initial oder in kurzem zeitlichem Abstand beidseitiger Manifestation
- ungewöhnlich schwerer Visusstörung mit schlechter Remission oder Hinweisen auf eine axonale Schädigung (Amplitudenminderung im VEP)
- wiederholter (insbesondere schwerer) Optikusneuritis
- Optikusneuritis mit begleitender oder zurückliegender Myelitis

Leitsymptom Myelitis:

Die klinischen Symptome reichen von milden Beschwerden bis hin zum kompletten Querschnittssyndrom mit Para- oder Tetraparese und entwickeln sich in der Regel subakut. Die Symptomatik ist mehrheitlich schwer.

Nebenkriterium spinale MRT:

Charakteristisch sind langstreckige (≥ 3 Wirbelkörpersegmente) T2-Hyperintensitäten im Myelon, oft zentral betont, mit begleitender Schwellung und inhomogener Kontrastmittelaufnahme (Filippi u. Rocca 2004). Ausgedehnte zentrale Nekrosen und Höhlenbildungen kommen vor (Lim et al. 2011).

Nebenkriterium kraniale MRT:

Kraniale T2-/FLAIR hyperintense Läsionen finden sich im Verlauf bei bis zu 60 % der NMO-Patienten, wobei MS-typische Veränderungen nur selten (10 %) vorkommen. Bei bis zu 50 % können konfluierende zerebrale Läsionen > 3 cm oder dienzephal und Hirnstammläsionen bereits in der initialen MRT

nachweisbar sein und schließen eine NMO, anders als früher vermutet, nicht aus (Nakamura et al. 2009).

Nebenkriterium Nachweis von Aquaporin-4-(AQP4-)Antikörpern:

Als NMO-spezifischer Befund gilt der Nachweis von AQP4-Ak im Serum. AQP4-Ak finden sich mit den derzeit verfügbaren Nachweisverfahren bei 60–90 % der Patienten mit der klinischen Diagnose einer NMO, sodass ein fehlender Antikörpernachweis eine NMO nicht ausschließt. Der Nachweis von AQP4-Ak ist hochspezifisch (91–100 %) für die NMO (Jarius u. Wildemann 2010).

Extra-optikospinale Symptome:

Eine bulbäre Symptomatik mit z. B. anhaltendem Singultus, Übelkeit und Erbrechen als Ausdruck einer Hirnstammeteiligung kann einer Optikusneuritis oder einer Myelitis vorausgehen (Takahashi et al. 2008, Riphagen et al. 2010).

Liquordiagnostik:

Das Liquorbasisprogramm kann dem Abschnitt MS entnommen werden. Die im Liquor messbaren Parameter unterscheiden sich bei NMO in vielen Fällen, jedoch nicht ausnahmslos von den charakteristischen Veränderungen bei MS. Bei NMO finden sich deutlich seltener liquorspezifische oligoklonale Banden (20–40 %), eine Pleozytose bis 50/µl, eosinophile und/oder neutrophile Granulozyten im Liquorzellbild sowie eine mehrheitlich negative MRZ-Reaktion (Masern-, Röteln- und Varizellen-Antikörperindizes).

6.1.5 Therapie der NMO

Aufgrund der Seltenheit und des häufig schweren Verlaufes der Erkrankung existieren keine prospektiven randomisierten placebokontrollierten Therapiestudien zur NMO. Außerdem gibt es zu den jeweiligen Medikamenten nur eingeschränkt Daten zur Langzeittherapie der NMO. Die Empfehlungen zur Behandlung der NMO basieren daher auf wenigen prospektiven und retrospektiven Fallserien sowie Fallberichten, die lediglich Evidenzgrad IV aufweisen. NMO-Spektrum-Erkrankungen werden im nachfolgenden Therapieabschnitt nicht berücksichtigt.

6.1.5.1 Behandlung des akuten Erkrankungsschubes

- Intravenöse Behandlung mit **Steroiden** (an 5 aufeinanderfolgenden Tagen je 1 g Methylprednisolon pro Tag i.v. unter Magenschutz und Thromboseprophylaxe) (Wingerchuk u. Weinshenker 2008). Aufgrund der Schwere der Erkrankung mit hohem Rezidivrisiko sollte eine orale Ausschleichphase mit Steroiden bis zum Wirkungseintritt von Azathioprin bzw. Rituximab erfolgen.
- Bei nicht ausreichender Besserung oder Verschlechterung der neurologischen Symptomatik sollte eine **Plasmapherese** (5–7 Zyklen) durchgeführt werden. Der frühe Beginn einer Plasmapherese ist mit einem besseren klinischen Ansprechen assoziiert (Weinshenker et al. 1999). Eine zweite Steroidbehandlung, z.B. bei Kontraindikation gegen eine Plasmapherese, kann mit erhöhter Dosis mit bis zu 5 × 2 g Methylprednisolon durchgeführt werden (Watanabe et al. 2007, Magana et al. 2011, Wang et al. 2011).
- Bei bekannt gutem Ansprechen auf eine Plasmapherese bei früheren Erkrankungsschüben kann die Plasmapherese auch als Ersttherapie eines schweren Erkrankungsschubes erwogen werden. Ob eine Immunadsorption der Plasmapherese gleichwertig ist, konnte bislang nicht sicher gezeigt werden.

6.1.5.2 Intervalltherapie der NMO

Azathioprin:

Zu Azathioprin gibt es eine ältere, kleine prospektive Fallserie, die eine Wirksamkeit bei 7 Patienten mit NMO gezeigt hat (Mandler et al. 1998) sowie mehrere retrospektive Studien (Bichuetti et al. 2010, Costanzi et al. 2011). Abhängig von möglichen Vorerkrankungen und dem Alter des Patienten sowie unter Berücksichtigung der Risiken und Nebenwirkungen sollte eine immunsuppressive Therapie mit Azathioprin (2,5–3 mg/kg KG/Tag per os) begonnen werden. Bis zum vollen Wirkungseintritt können 2–3 Monate vergehen. Daher sollte die Azathioprin-Therapie am Anfang in Kombination mit einer oralen Steroidtherapie (1 mg/kg KG/Tag) erfolgen (Mandler et al. 1998). Zur praktischen Anwendung von Azathioprin siehe Kapitel MS.

Rituximab:

In mehreren Fallserien und einer größeren retrospektiven Analyse konnte eine Wirksamkeit für Rituximab bei Patienten mit NMO belegt werden (Jacob et al. 2008, Pellkofer et al. 2011). Dabei handelt es sich in der Mehrzahl der Fälle um Patienten, die bereits mit einer oder mehreren Vortherapien behandelt waren. Ausreichend Daten zu therapienaiven NMO-Patienten gibt es bislang nicht. In 2 Fallserien konnten positive Langzeittherapieeffekte (bis zu 5 Zyklen Rituximab) von Rituximab bei Patienten mit NMO beobachtet werden (Kim et al. 2011a, Pellkofer et al. 2011). Im Allgemeinen wird die Therapie von den Kostenträgern als „off-label“ betrachtet.

Bislang gibt es 2 für NMO publizierte Behandlungsregime für Rituximab: entweder jeweils 1000 mg absolut im Abstand von 2 Wochen (wie bei MS) oder 375 mg/m² Körperoberfläche jeweils einmal pro Woche für insgesamt 4 Wochen. Zur Vermeidung von infusionsbedingten Nebenwirkungen sollte vor jeder Infusion eine Prämedikation (1 g Paracetamol, 100 mg Prednisolon, 4 mg Dimetindenmaleat i.v.) verabreicht und auf eine ausreichend langsame Infusionsgeschwindigkeit geachtet werden. Die Therapie mit Rituximab kann bei Ansprechen nach einem Intervall von 6–12 Monaten wiederholt werden, wobei es zur Intervalldauer keine genauen Daten gibt.

Mycophenolatmofetil:

Für Mycophenolatmofetil (MMF) konnte in einer aktuellen retrospektiven Analyse bei 24 Patienten ein günstiger Effekt auf den Erkrankungsverlauf der NMO gezeigt werden. In dieser Studie war die Hälfte der Patienten zuvor mit Azathioprin behandelt worden (Jacob et al. 2009). Falls eine Unverträglichkeit/Nebenwirkungen gegenüber Azathioprin bestehen, kann eine Therapie mit MMF erwogen werden. Die Therapie sollte mit 2 × 500 mg pro Tag begonnen und dann auf insgesamt 2 × 1 g pro Tag per os gesteigert werden. Blutbild, Leber- und Nierenwerte sollten regelmäßig kontrolliert werden. Es empfiehlt sich dringend, wegen des Off-Label-Status eine Kostenzusage der jeweiligen Krankenkasse einzuholen.

Mitoxantron:

Für Mitoxantron konnte in einer kleinen prospektiven Untersuchung bei 4 von 5 Patienten eine Stabilisierung des Erkrankungsverlaufes über 2 Jahre erzielt werden (Weinstock-Guttman et al. 2006). Auch in einer größeren Fallserie mit 20 Patienten zeigte sich die Schubrate unter Mitoxantron reduziert (Kim et al. 2011b). Aufgrund des Nebenwirkungsprofils (Kardiotoxizität, Leukämie) und der begrenzten Therapiedauer sollte Mitoxantron erst in der Eskalationstherapie bei fehlendem Ansprechen auf die vorher genannten Therapien bei der NMO zum Einsatz kommen. Dabei sollte die Behandlung mit Mitoxantron

analog zur Behandlung bei MS-Patienten durchgeführt werden (s.o.).

Cyclophosphamid:

Eine Behandlung mit Cyclophosphamid kann im Einzelfall bei schweren Verläufen als Eskalationstherapie bei Versagen anderer Therapiemaßnahmen erwogen werden, allerdings liegen hierfür nur Einzelfallbeobachtungen vor (Bonnet et al. 1999, Jarius et al. 2008a, Mok et al. 2008). Die Therapie kann analog zur Behandlung bei MS-Patienten durchgeführt werden (s.o.).

Interferone/Glatirameracetat:

Für Interferone konnte in jüngsten retrospektiven Analysen ein häufig ungünstiger Effekt auf den Erkrankungsverlauf der NMO gezeigt werden (Papeix et al. 2007, Palace et al. 2010, Shimizu et al. 2010). Zu einer Behandlung mit Glatirameracetat gibt es einzelne positive Fallberichte zur Behandlung der NMO (Bergamaschi 2003, Gartzon et al. 2007).

Immunglobuline:

In einzelnen Fallberichten konnte ein möglicher positiver Therapieeffekt von hochdosierten intravenösen Immunglobulinen gezeigt werden (Bakker u. Metz 2004, Okada et al. 2007). Bei vorliegender Kontraindikation für eine der anderen Therapien und insbesondere bei Kindern mit NMO kann daher initial auch ein Therapieversuch mit Immunglobulinen erfolgen. Dabei kann in Anlehnung an neuere Studien zur Behandlung von neuroimmunologischen Erkrankungen mit Immunglobulinen einmal monatlich mit hohen Dosen therapiert werden (0,4–1 g/kg KG pro Monat i.v.).

Kombinationstherapien:

Bei therapierefraktärer NMO kann in ausgewählten Fällen als Eskalationstherapie eine Kombinationstherapie erwogen werden. Methotrexat wurde in einer Studie in Kombination mit oralen Steroiden eingesetzt, die bei 4 von 4 behandelten Patienten einen stabilen Verlauf zeigte (Minagar u. Sheremara 2000). Ebenfalls in Einzelfallberichten beschrieben, wurde eine intermittierende Plasmapherese zusätzlich zu einer immunsuppressiven Therapie eingesetzt und führte zu einer Schubratenreduktion (Miyamoto u. Kusunoki 2009).

Therapieempfehlungen:

Aufgrund der Datenlage kann für keine der Therapien der NMO eine Empfehlung basierend auf ausreichender Evidenz ausgesprochen werden, sodass die Konsensusgruppe zu folgender Expertenmeinung gekommen ist: Der häufig schwere Verlauf der NMO rechtfertigt bei sicherer Diagnose einer NMO die rasche Einleitung einer immunsuppressiven Therapie, in erster Linie mit Azathioprin oder Rituximab je nach Ausprägung der klinischen und kernspintomografischen Befunde. Bei Kontraindikationen, Nebenwirkungen oder fehlendem Therapieansprechen kann auf eine Therapie mit MMF oder Mitoxantron um-/eingestellt werden. Bei schwer verlaufender NMO und Versagen einer vorausgehenden Therapie können eine Eskalationstherapie mit Cyclophosphamid und/oder Kombinationstherapien erfolgen (Abb. 2).

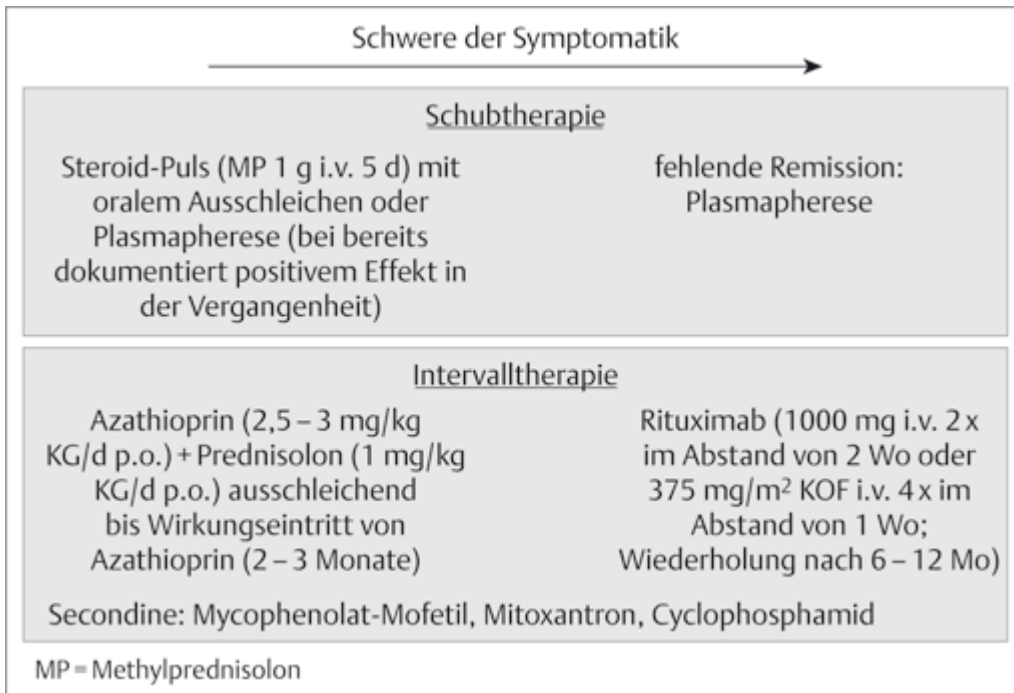


Abb. 2: Stufentherapie der Neuromyelitis optica.

Da bislang keine ausreichenden Daten vorliegen, gelten die Empfehlungen prinzipiell nicht für die NMOSD. Allerdings gibt es Hinweise, dass Patienten mit NMOSD bei Nachweis von AQP4-Ak ein höheres Risiko für einen weiteren Erkrankungsschub aufweisen (Weinshenker et al. 2006, Jarius et al. 2010), sodass im Einzelfall (Schwere des ersten Schubes, Rückbildung) über die Einleitung einer immunsuppressiven Therapie entschieden werden muss.

Vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie sollte grundsätzlich ausreichend über mögliche Risiken und Nebenwirkungen (Infektionen, PML, Neoplasien) aufgeklärt werden. Der Impfstatus sollte überprüft und darauf hingewiesen werden, dass während der immunsuppressiven Therapie keine Lebendimpfungen durchgeführt werden sollten.

6.2 Akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM)

6.2.1 Definition

Die akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) und ihre Maximalvariante, die akute hämorrhagische Leukoenzephalitis (AHLE), sind seltene, entzündliche demyelinisierende Erkrankungen des ZNS. Die ADEM kann insbesondere eine wichtige Differenzialdiagnose des klinisch isolierten Syndroms (KIS) sein (Miller et al. 2008). Anders als die MS kommt eine ADEM häufiger im Kindesalter als bei Erwachsenen vor (Tenembaum et al. 2002, Krupp et al. 2007), tritt überwiegend in enger zeitlicher Koinzidenz mit Infekten oder Impfungen auf, hat in der Regel einen monophasischen Verlauf und mit Ausnahme der AHLE eine insgesamt günstige Langzeitprognose.

6.2.2 Diagnose der ADEM

Klar definierte diagnostische Kriterien für die ADEM existieren nicht und die sichere Differenzierung einer ADEM gegenüber dem ersten Schub einer MS ist nach den Ergebnissen retrospektiver Verlaufsbeobachtungen nicht immer möglich (Schwarz et al. 2001, Lin et al. 2007). An eine ADEM sollte

gedacht werden bei parainfektösem oder postvakzinalen Auftreten der Symptomatik, was häufig gutachterliche Fragestellungen der Kausalität nach sich zieht. Typisch sind ein subakutes enzephalopathisches Syndrom mit multifokaler polysymptomatischer Erstpräsentation von Symptomen und ein junges Alter (häufig Kinder). Das Spektrum der klinischen Manifestationen ist dabei sehr variabel und reicht von subklinischen Episoden bis hin zu fulminanten und tödlichen Verläufen. Charakteristische, jedoch nicht spezifische radiologische Befunde sind vornehmlich Demyelinisierungsherde in den Basalganglien und große konfluierende Marklagerläsionen sowie bei AHLE uni- oder multifokale Blutungen. Kontrastmittel anreichernde Läsionen sind mehrheitlich nachweisbar, aber nicht obligat. Differenzialdiagnostisch gegenüber einer MS bedeutsam sind, analog zur NMO, eine Pleozytose $\geq 50/\mu\text{l}$ sowie der nur fakultative und transiente Nachweis oligoklonaler Banden im Liquor (Tenenbaum et al. 2002).

6.2.3 Therapie der ADEM

Die Therapie der ADEM erfolgt angesichts der Seltenheit der Erkrankung empirisch. Basistherapie sind einmalig oder wiederholt hochdosierte Kortikosteroide (1–2 g/d) intravenös über 3–5 Tage, gegebenenfalls gefolgt von einer oralen Gabe in ausschleichender Dosierung. Bei mangelhaftem Ansprechen der Symptome sind als Eskalationstherapie intravenöse Immunglobuline, Plasmapherese und Cyclophosphamid geeignet (siehe MS und NMO).

7. Multiple Sklerose und Kinderwunsch

In dieser Leitlinie sollen zum einen Wechselwirkungen der MS auf den Schwangerschaftsverlauf und umgekehrt besprochen werden. Falls nicht schon oben unter den Therapeutika erfolgt, wird nochmals auf die aktuelle Datenlage immunmodulatorischer Therapien eingegangen.

7.1 Verlauf und Schubtherapie der Multiplen Sklerose in der Schwangerschaft und post partum

Während die Schubrate in der Schwangerschaft kontinuierlich abnimmt (bis zu 80 % im letzten Drittel), kommt es in den ersten 3 Monaten nach der Entbindung zu einem signifikanten Schubanstieg. Dieser typische Verlauf konnte in vielen Studien reproduziert werden. Etwa 30 % der Frauen erleiden in den ersten 3 Monaten nach der Geburt einen Schub. Im zweiten Trimenon nach der Geburt geht die Schubrate auf das präpartale (unbehandelte) Niveau zurück (Confavreux et al. 1998, Hellwig et al. 2008a). Erfreulicherweise scheinen sich Schwangerschaften nicht negativ auf die Progredienz der Erkrankung bzw. Behinderung auszuwirken (D'Hooghe M et al. 2010).

Tritt dennoch ein Schub in der Schwangerschaft auf (bei etwa 25 % der Patientinnen), kann man bei einer schweren Symptomatik nach dem ersten Trimenon wie gewohnt hochdosiert mit Cortison behandeln. Dabei sollte bevorzugt Prednisolon gegeben werden, das im Gegensatz zu Dexamethason, das zur fetalen Lungenreife eingesetzt wird und zu 100 % im fetalen Blut nachweisbar ist, nur zu ca. 10 % plazentagängig ist. Da im Tierversuch und zum Teil auch beim Menschen das Risiko einer Kiefer-Lippen-Gaumenspaltbildung nicht ausgeschlossen ist (Park-Wyllie et al. 2000) und Steroide als „schwache Teratogene“ diskutiert werden, sollte man zwischen der achten und elften Gestationswoche mit einer Kortisontherapie zurückhaltend sein. In der Regel wird nur ein Cortisonpuls in der Schwangerschaft erforderlich sein, es kann jedoch insbesondere bei Mehrfachbehandlungen mit Steroiden zur intrauterinen Wachstumsretardierung (IUGR), zur Frühgeburt sowie zur vorübergehenden Hypoglykämie, Hypotonie und

Elektrolytstörungen beim Neugeborenen kommen. Sollte in seltenen Fällen eine Glukokortikoidtherapie bis kurz vor der Geburt notwendig sein, ist auf eine mögliche Nebenniereninsuffizienz des Neugeborenen zu achten.

7.2 Fertilität und Schwangerschaftsverlauf bei Frauen mit Multipler Sklerose

Die Fertilität von Männern und Frauen mit Multipler Sklerose ist per se nicht eingeschränkt (Ferrero et al. 2004). Auch durch die immunmodulatorischen Basistherapien und Eskalationstherapien mit Natalizumab oder Fingolimod sollten sich nach momentanem Wissensstand keine Einschränkungen der Fertilität oder Interaktionen mit oralen Kontrazeptiva ergeben.

Die Schwangerschaftsverläufe von Frauen mit MS und gesunden Frauen sind ähnlich. Einschränkungen für die Geburt sollten sich durch die MS nicht ergeben. Der postpartale Schubanstieg ist unabhängig vom Entbindungsmodus. Insbesondere sind Sectiones nicht eingeschränkt, auch müssen Frauen, die an einer MS erkrankt sind, nicht auf eine Periduralanästhesie verzichten. In der PRIMIS-Studie korrelierte diese Anästhesie *nicht* mit dem postpartalen Schubanstieg (Confavreux et al. 1998).

Eine erhöhte Rate an Schnittentbindungen ist beschrieben, diese liegt aber nur wenig über dem Durchschnitt gesunder Frauen, ohne einen Anstieg an sonstigen Schwangerschafts- oder Geburtskomplikationen bei Frauen mit MS (Dahl et al. 2005).

7.3 Immunmodulation und Kinderwunsch

Da die gängigen Medikamente in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert oder eingeschränkt zugelassen sind, wird eine Unterbrechung der Therapie bzw. eine Beendigung meist schon vor einer geplanten Konzeption, spätestens mit Eintritt der Schwangerschaft empfohlen (Hoffmann 2006b). Zu den meist akzidentellen Schwangerschaften unter Immuntherapie gibt es lediglich wenige Untersuchungen mit zum Teil uneinheitlichen Ergebnissen.

Generell wird eine Unterbrechung der Schwangerschaft wegen Medikamentenexposition bei Konzeption nicht empfohlen, eine intensivierete Ultraschallvorsorge (13. und 20. Woche) jedoch angeraten.

Eine von der Food and Drug Administration (FDA) eingeführte Einteilung für die Bedenklichkeit von Medikamenten in der Schwangerschaft ist in der Praxis gebräuchlich, obwohl diese Risikoklassifikationen in der Kritik stehen, häufig nicht aktuell oder zu allgemein gefasst sind. Keines der für die schubprophylaktische Therapie zugelassenen Medikamente ist in die Kategorie A (gängige Toxizitätskategorien für Verabreichung von Medikamenten während der Schwangerschaft – A ist die höchste = gefährlichste Kategorie) eingruppiert. Eine immunmodulatorische Therapie ist in der Schwangerschaft aufgrund des günstigen natürlichen Verlaufs in den meisten Fällen nicht notwendig.

Im Folgenden sollen einzelne Präparate nochmals hervorgehoben werden.

Kinderwunsch und Interferone (FDA Kategorie C):

Interferone können nach Risiko-Nutzen-Abwägung durch den behandelnden Arzt in der Schwangerschaft gegeben werden. Neuere Daten der firmeneigenen Schwangerschaftsregister zeigen, dass die Abortrate im Bereich der gesunden Frauen liegt, ohne Hinweise für Teratogenität der Substanz. Die heute gängige Praxis ist es, die Therapie bis zur Bestätigung der Schwangerschaft beizubehalten und bei Vorliegen eines positiven Schwangerschaftstestes zu beenden.

Kinderwunsch und Glatirameracetat (FDA Kategorie B):

Copaxone zeigt im Tierversuch und in klinischen Fallsammlungen weder teratogenes noch abortives Potenzial. Copaxone ist in Deutschland nicht zur Behandlung von Schwangeren zugelassen.

Kinderwunsch und Natalizumab (FDA Kategorie C):

Daten zur Sicherheit existieren aus dem firmeneigenen Schwangerschaftsregister (ca. 200) und dem deutschen MS- und Schwangerschaftsregister (ca. 60) ohne Hinweise für eine erhöhte Fehlgeburtsrate, noch ein erkennbares spezifisches Fehlbildungsmuster (Hellwig et al. 2011b).

Neu aufgenommen in die Fachinformation wurde der Text, dass „Natalizumab nicht während einer Schwangerschaft verwendet werden darf, es sei denn der klinische Zustand der Frau erfordert es.“ Ebenso: „Natalizumab geht in die Muttermilch über, es sollte darunter *nicht* gestillt werden.“

Sollte die Gabe von Natalizumab in der Schwangerschaft aufgrund erhöhter Krankheitsaktivität notwendig werden, ist dies möglich, sollte jedoch in erfahrenen Zentren erfolgen.

Kinderwunsch und Fingolimod (FDA Kategorie C):

Reproduktionstoxizität im Tierversuch und pharmakokinetische Daten der Substanz führen zur Empfehlung, dass Frauen Fingolimod 2 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft absetzen sollen. Leider sind bei akzidentellen Schwangerschaften schwere, meist letale Missbildungen beschrieben worden. Tritt dennoch unter Fingolimod bzw. innerhalb von 2 Monaten nach der letzten Einnahme eine Schwangerschaft auf, werden diese wichtigen Daten in einem weltweiten zentralen Schwangerschaftsregister gesammelt. Die Daten können in Deutschland zentral erfasst werden, Kontakt kann über die deutsche MS Gesellschaft DMSG oder das KKNMS hergestellt werden.

Männer müssen Fingolimod vor einer geplanten Zeugung nicht absetzen.

Anmerkung: Es gibt wenig klinische Erfahrung zu Männern, die Kinder unter Therapie gezeugt haben. Aufgrund pharmakokinetischer Berechnungen zum Übertritt von Fingolimod ins Ejakulat (in Tierversuchen), läge die Dosis 180.000-fach unter der teratogenen Dosis bei Ratten.

Kinderwunsch und Mitoxantron (FDA Kategorie D):

Es ist bekannt, dass unter Mitoxantron eine bleibende Amenorrhö (bis zu 30 %), vor allem bei Frauen, die älter als 35 Jahre sind, auftreten kann (Cocco et al. 2008). Derzeit wird untersucht, ob die Herabregulation mit LHRH-Agonisten, analog zu Lupus- bzw. Leukämie-/Lymphom-Patientinnen, einen positiven protektiven Einfluss auf die Ovarfunktion haben kann. Ergebnisse für die MS liegen zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vor. Da es sich um ein Immunsuppressivum mit genotoxischem Potenzial handelt, wird MS-Patienten *beider* Geschlechter empfohlen, die Therapie mindestens 6 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abzusetzen. Männer sollten über die Möglichkeit der Kryokonservierung von Spermien vor der Behandlung aufgeklärt werden (leider keine Kostenübernahme der gesetzlichen Krankenversicherung; die Jahreskosten liegen bei ca. 300 Euro/Jahr).

7.4 Besonderheiten post partum

Erfreulicherweise scheint sich ausschließliches Stillen positiv auf die postpartale Schubrate auszuwirken, sodass Frauen mit Stillwunsch dahingehend unterstützt und bestärkt werden sollten (Hellwig et al. 2009a, Langer-Gould et al. 2009). Wichtig ist der Hinweis, dass auf zusätzliche Flaschennahrung verzichtet werden sollte. Schübe können mit hochdosierten Steroiden auch in der Stillzeit behandelt werden, eine

Stillkarenz von 4 Stunden wird empfohlen (Greenberger et al. 1993).

Auf Evidenz-Klasse-II-Daten beruht die Empfehlung für MS-Patientinnen mit erhöhter Schubrate vor der Schwangerschaft oder mit Schüben in der Schwangerschaft, zumindest direkt nach der Entbindung eine Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen zur Schubprophylaxe durchzuführen. Auch wenn Frauen stillen möchten, gilt diese Behandlung als für das Kind unbedenklich. Die Arbeiten, die den Effekt von post partum applizierten IVIg untersuchten, wurden nicht placebokontrolliert durchgeführt. In den Untersuchungen konnte ein positiver Effekt auf die postpartale Schubrate gezeigt werden. Bei den mit IVIg behandelten Frauen fehlte der typische signifikante postpartale Schubanstieg im Vergleich zum Vorschwangerschaftsniveau. Die Autoren der GAMPP-Studie (Haas u. Hommes 2007) postulierten einen positiven Effekt von IVIg und längerem Stillen auf die postpartale Schubrate. Sie konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen 2 unterschiedlichen Dosisarmen hinsichtlich der Schubrate belegen. In Deutschland sind IVIg bei der MS-Behandlung nicht zugelassen, werden aber in Ausnahmesituationen empfohlen.

Wir empfehlen, die niedrigdosierte postpartale IVIg-Behandlung (0,15 g/kg KG alle 4 Wochen, kostenneutral zu den gängigen Immunmodulatoren) für Risikopatientinnen mit Schüben in der Schwangerschaft und im Jahr vor der Schwangerschaft zu erwägen.

Verzichten Frauen auf das Stillen, ist es gängige Praxis, sofort mit einer immunmodulatorischen Therapie anzufangen. Hierzu gibt es bislang für keine Therapie (GLAT/IFN/Natalizumab) einen eindeutigen Wirksamkeitsnachweis hinsichtlich der postpartalen Schubreduktion.

7.5 Reproduktionsmedizin und Multiple Sklerose

Existierende Studien zeigen, dass durch reproduktionsmedizinische Behandlungen Schübe ausgelöst werden können (Laplaud et al. 2006, Hellwig et al. 2008, Hellwig et al. 2009b). Frauen mit MS sollten hierüber aufgeklärt werden, ein generelles Abraten von dieser Behandlung sehen wir nicht als gerechtfertigt an. Die Daten zeigen jedoch auch, dass nicht eine bestimmte Hormongabe für den Schubanstieg verantwortlich ist und auch das Zeitintervall zwischen den Stimulationen keine Rolle spielt. Das bedeutet, dass die reproduktionsmedizinische Therapie lediglich von gynäkologischen/reproduktionsmedizinischen Erwägungen abhängig gemacht werden sollte.

Es erscheint sinnvoll, weitere Sicherheitsdaten von unter Immunmodulation entstandenen Schwangerschaften zu sammeln. Um diese und weitere Fragen zu klären, insbesondere aber auch um die schon bestehende Infrastruktur auch hinsichtlich der Zulassung neuer oraler MS-Therapien und akzidentiellen Schwangerschaften unter Therapie zu nutzen, soll diese Leitlinie auf das KKNMS-Schwangerschaftsregister hinweisen. Hierfür sind alle Schwangeren mit MS geeignet oder Frauen mit MS und kurzfristigem Kinderwunsch sowie Frauen mit MS und unerfülltem Kinderwunsch. Gerne können über die Deutsche MS Gesellschaft oder das KKNMS weitere Informationen eingeholt werden.

8. Besonderheiten der Versorgungsstrukturen für Multiple-Sklerose-Betroffene in Österreich

In Österreich sind alle derzeit gängigen krankheitsmodifizierenden Therapien zur Behandlung der Multiplen Sklerose zugelassen. Für Glatirameracetat und für Mitoxantron bestehen Zulassungen nach nationalen Verfahren, alle übrigen Therapeutika können aufgrund europäischer Zulassungen eingesetzt werden. Für

alle im nicht stationären Bereich eingesetzten Therapeutika gelten jedoch zusätzlich die Bestimmungen des Erstattungskodex des Hauptverbands der Sozialversicherungsträger (<http://www.hauptverband.at/portal27/portal/hvbportal/emed/>), der die Abgabemöglichkeiten der einzelnen Präparate gegenüber den Zulassungen einschränkt (Tab. 3).

Tab. 3 Erstattung krankheitsmodifizierender Therapien durch die Krankenkassen (Stand 08/2011).

	Zulassung	Erstattungskodex
IFN-β1b s.c. (Betaferon)	EMA	KIS: lt. EMA-Indikation RRMS: lt. EMA-Indikation, beschränkt auf EDSS ≤ 5,5 SPMS: 2 Schübe oder eine Verschlechterung um mindestens 1 Punkt im EDSS-Score innerhalb der letzten 2 Jahre und EDSS 3–6,5
IFN-β1a s.c. (Rebif)	EMA	RRMS: lt. EMA, beschränkt auf EDSS ≤ 5,5, Alter 18–50 Jahre Kostenübernahme möglich, wenn kostengünstigere Therapiealternativen nachweislich nicht wirksam sind
IFN-β1a i.m. (Avonex)	EMA	KIS: keine Erstattung RRMS: lt. EMA beschränkt auf 2 Schübe innerhalb der letzten 2 Jahre, EDSS ≤ 5,5
Glatirameracetat ¹ (Copaxone)	national	KIS: keine Erstattung RRMS: 2 Schübe innerhalb der letzten 2 Jahre sowie EDSS < 5,5
Natalizumab (Tysabri)	EMA	RRMS: als Eskalationstherapie (lt. EMA): Erstattung nur im begründeten Einzelfall, wenn die Verabreichung der ersten 3 Infusionen im stationären Bereich erfolgte Keine weitere Kostenübernahme bei Patienten, die nach 6-monatiger Behandlung noch keinen ausreichenden Behandlungserfolg zeigen Im Fall eines positiven Antikörpertests und eines positiven Bestätigungstests nach 6 Wochen ist die Behandlung abzubrechen. Patienten, die mit Natalizumab behandelt werden, sind vor Therapiebeginn in das dafür vorgesehene Register der ÖGN aufzunehmen. RRMS: als First-Line-Therapie (lt. EMA): keine Erstattung
Fingolimod (Gilenya)	EMA	noch keine Erstattung (Stand: 08/2011)
Mitoxantron ² (Ebexantron)	national	keine Erstattung im ambulanten Bereich

¹ Zulassungstext in Österreich: Copaxone ist zur Behandlung von Patienten mit hohem Risiko, eine klinisch definierte Multiple Sklerose (CDMS) zu entwickeln, angezeigt, nachdem diese Patienten ein gut definiertes erstes klinisches Ereignis durchgemacht haben. Copaxone ist zur Reduktion der Schubfrequenz bei ambulanten Patienten (d.h. solchen, die ohne Hilfe gehfähig sind) mit schubweise verlaufender, remittierender Multipler Sklerose angezeigt. In klinischen Studien war das durch mindestens 2 Schübe mit neurologischen Funktionsstörungen während der letzten 2 Jahre charakterisiert. Copaxone® ist nicht bei primär oder sekundär progredienter MS angezeigt.

² Zulassungstext in Österreich: Ebexantron ist für die Behandlung von nicht rollstuhlpflichtigen Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose mit einem EDSS von 3 bis einschließlich 6 sowie Hinweisen für eine

weiterhin bestehende inflammatorische Krankheitsaktivität (d.h. entweder superponierte Krankheitsschübe und/oder Nachweis Kontrastmittel aufnehmender T1 und/oder Zunahme der T2-Läsionslast in der zerebralen/spinalen MRT) in den letzten 6 Monaten bei Versagen oder Unverträglichkeit einer Vortherapie mit Immunmodulatoren indiziert. Ebexantron ist für die Behandlung von nicht rollstuhlpflichtigen Patienten mit progressiv schubhafter Multipler Sklerose nur in Ausnahmefällen indiziert, d.h. bei bisherigem Versagen jeglicher immunmodulierender Therapie und weiterhin eindeutiger bestehender Krankheitsaktivität (d.h. zumindest 2 Krankheitsschübe und/oder Nachweis Kontrastmittel aufnehmender T1 und/oder Zunahme der T2-Läsionslast in der zerebralen/spinalen MRT) in den letzten 12 Monaten.

Für alle Präparate gilt, dass die Diagnosestellung, Verordnung, Einstellung, Therapiekontrolle und Dokumentation durch ein MS-Zentrum erfolgen müssen. Außerdem muss die Schulung der Patienten in der Applikationstechnik gewährleistet sein. Für jene Fälle, die innerhalb der jeweiligen Indikation, aber außerhalb der Regelung des Erstattungskodex sind, kann nach Rücksprache mit der Krankenversicherung im Einzelfall eine Erstattung erreicht werden.

9. Versorgungskoordination

Für die Koordination und die Übergänge zwischen ambulanter/stationärer MS-Therapie wird auf die entsprechende Versorgungsleitlinie verwiesen.

10. Redaktionskomitee

Prof. Dr. Ralf Gold, Neurologische Klinik, St.-Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum
Sandra Hanschke, Geschäftsstelle des Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose,
Klinikum rechts der Isar, TU München

Prof. Dr. Bernhard Hemmer, Klinikum rechts der Isar, Neurologische Klinik und Poliklinik der TU München
Prof. Dr. Heinz Wiendl, Klinik für Neurologie, Westfälische Wilhelms-Universität Münster

Federführend: Prof. Dr. Ralf Gold, Neurologische Klinik, St.-Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum,
Gudrunstraße 56 44791 Bochum
E-Mail: Ralf.Gold@rub.de

11. Interessenkonflikte

Liegen vor und sind im Detail wiedergegeben.

12. Finanzierung der Leitlinie

Die Erstellung dieser Leitlinie wurde finanziell von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie unterstützt (Übernahme eines Drittels der Kosten für die Bereitstellung des Online-Portals der TMF). Das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose unterstützte mit personellen Ressourcen.

13. Methodik der Leitlinienentwicklung

13.1 Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen

Die Leitliniengruppe setzte sich aus folgenden Vertretern der deutschen Neurologie, mit universitärer oder regionaler Allokation zusammen:

PD Dr. med. Andrew Chan (Ruhr-Universität Bochum), Prof. Dr. med. Peter Flachenecker (Neurologisches

Rehabilitationszentrum Quellenhof in Bad Wildbad GmbH), Prof. Dr. med. Ralf Gold (Ruhr-Universität Bochum), Dr. med. Aiden Haghikia (Ruhr-Universität Bochum), Dr. med. Kerstin Hellwig (Ruhr-Universität Bochum), Prof. Dr. med. Bernhard Hemmer (Klinikum rechts der Isar der TU München), Prof. Dr. med. Thomas Henze (Reha-Zentrum Nittenau), Prof. Dr. med. Reinhard Hohlfeld (Klinikum der LMU München Großhadern), Prof. Dr. med. Bernd Kieseier (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf), Prof. Dr. med. Thomas Korn (Klinikum rechts der Isar der TU München), Prof. Dr. med. Tanja Kümpfel (Klinikum der LMU München Großhadern), Dr. med. Uwe Meier (BDN / BVDN), Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Sven Meuth (Westfälische Wilhelms-Universität Münster), Prof. Dr. med. Peter Rieckmann (Sozialstiftung Bamberg), Prof. Dr. med. Martin Stangel (Medizinische Hochschule Hannover), PD Dr. med. Corinna Trebst (Medizinische Hochschule Hannover), Prof. Dr. med. Heinz Wiendl (Westfälische Wilhelms-Universität Münster), Prof. Dr. med. Brigitte Wildemann (Universität Heidelberg), Prof. Dr. med. Uwe Zettl (Universitätsklinikum Rostock), Prof. Dr. med. Frauke Zipp (Johannes-Gutenberg-Universität Mainz)

Die Auswahl erfolgte aufgrund klinischer Erfahrung bei der Versorgung und Langzeitbehandlung von MS-Patienten sowie der durch internationale klinisch-wissenschaftliche Publikationen belegte Expertise auf dem Gebiet der Multiplen Sklerose.

Als Vertreter der österreichischen Neurologie waren Prof. Dr. med. Thomas Berger (Universitätsklinikum Innsbruck), Prof. Dr. med. Franz Fazekas (Universitätsklinikum Graz) sowie Prof. Dr. med. Karl Vass (Universitätsklinikum Wien) beteiligt. Prof. Dr. med. Dr. psych. Ludwig Kappos (Universitätsklinikum Basel) vertrat die Schweizer Neurologie.

13.2 Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege

Jeder der Autorengruppen hat eine systematische MEDLINE Suche durchgeführt, im Falle nicht universitärer Mitglieder wie bei der symptomatischen Therapie wurde dies über die TMF-Plattform umgesetzt. Außerdem kennen die mit den jeweiligen Gebieten betrauten Kollegen/Innen schon jahrelang die Entwicklung und Studien der entsprechenden Substanzen.

Entsprechend der AWMF Empfehlung wurden für einzelne Kapitel Evidenztabelle anhand der Vorlage des Scottish Intercollegiate Guidelines Network erstellt. In diesen sind u.a. die Evidenzklassen der Studien benannt (Evidenzklassen klinischer Studien: I) randomisierte, kontrollierte Studie, II) kontrollierte Studie ohne Randomisierung oder randomisierte Studie mit sehr kleiner Fallzahl, III) nichtkontrollierte Studien, IV) Fallberichte).

13.3 Verfahren zur Konsensfindung

Diese S2e Leitlinie wurde unter Zuhilfenahme des Portals Leitlinienentwicklung der Telematikplattform (TMF e.V.), BMBF gefördert, erstellt. Von den einzelnen thematisch separierten Arbeitsgruppen wurden jeweils Kapitel erstellt und hochgeladen, die dann von den anderen Gruppen gelesen und per E-Mail, online oder Telefonkonferenzen kommentiert wurden. Bei inhaltlichen Diskrepanzen wurden formale Abstimmungen durchgeführt. Die Suchstrategien sind in den Quellverzeichnissen hinterlegt. Die Quellstudien, auf denen die Kapitel beruhen, wurden tabellarisch analysiert und hinterlegt.

14. Abkürzungen

ADEM: akute disseminierte Enzephalomyelitis
AHLE: akute hämorrhagische Leukoenzephalitis
AQP4-Ak: Aquaporin-4-Antikörper
ASI: Antikörper-Synthese-Indizes
BfArM: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
COPD: chronische obstruktive Lungenerkrankung
DGN: Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EDSS: Expanded Disability Status Scale
EMA: European Medicines Agency
FDA: Food and Drug Administration
FTY 720: Fingolimod
GKS: Glukokortikosteroide
IA: Immunadsorption
IFN- β : Interferon-beta
IRIS: inflammatorisches Immunrekonstitutionssyndrom
IVIg: intravenöse Immunglobuline
KIS: klinisch isoliertes Syndrom
LVEF: kardiale linksventrikuläre Ejektionsfraktion
mAk: monoklonale Antikörper
MBP: basisches Myelinprotein
MEP: motorisch evozierte Potenziale
MMF: Mycophenolatmofetil
MOG: Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein
MP: Methylprednisolon
MS: Multiple Sklerose
MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite
MSTKG: Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe
NAB: neutralisierende Antikörper
NMO: Neuromyelitis optica
NMOSD: NMO-Spektrum-Erkrankungen
OCT: optische Kohärenztomografie

PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test

PE: Plasmapherese

PML: progressive multifokale Leukenzephalopathie

PPMS: primär progrediente Multiple Sklerose

RRMS: schubförmig-remittierende Multiple Sklerose

SPMS: sekundär progrediente Multiple Sklerose

SSEP: somatosensibel evozierte Potenziale

TPMT: Thiopurin-S-Methyltransferase

VEP: visuell evozierte Potenziale

ZNS: Zentralnervensystem

15. Literatur

Abrams P, Blaivas JG, Fowler CJ et al. The role of neuromodulation in the management of urinary urge incontinence. *BJU Int* 2003; 91: 355–359

Achiron A, Kishner I, Dolev M et al. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and post-partum related relapses in multiple sclerosis. *J Neurol* 2004a; 251: 1133–1137

Achiron A, Kishner I, Sarova-Pinhas I et al. Intravenous immunoglobulin treatment following the first demyelinating event suggestive of multiple sclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Neurol* 2004b; 61: 1515–1520

Achiron A, Rotstein Z, Noy S et al. Intravenous immunoglobulin treatment in the prevention of childbirth-associated acute exacerbations in multiple sclerosis: a pilot study. *J Neurol* 1996; 243: 25–28

Aktas O, Hartung HP. Neuromyelitis and more: the unfolding spectrum of aquaporin 4-related neurological diseases. *J Neurol* 2009; 256: 1906–1908

Albrecht H, Wotzel C, Erasmus LP et al. Day-to-day variability of maximum walking distance in MS patients can mislead to relevant changes in the Expanded Disability Status Scale (EDSS): average walking speed is a more constant parameter. *Mult Scler* 2001; 7: 105–109

Anonymus. Fachinformation zu Extavia. <http://www.extavia.de> 2009

Anonymous. Merck Serono reicht Antrag auf Indikationserweiterung für Rebif® in Europa ein. Available from: http://www.merckserono.com/corp.merckserono_2011/en/images/20110629_de_tcm1494_76302.pdf?Version=; 2011

Azuno Y, Kaku K, Fujita N et al. Mitoxantrone and etoposide in breast milk. *Am J Hematol* 1995; 48: 131–132

Bagert B, Camplair P, Bourdette D. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: natural history, pathophysiology and management. *CNS Drugs* 2002; 16: 445–455

Bakker J, Metz L. Devic's neuromyelitis optica treated with intravenous gamma globulin (IVIg). *Can J Neurol Sci* 2004; 31: 265–267

Banwell B, Bar-Or A, Arnold DL et al. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol* 2011; 10: 436–445

Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A et al. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurol* 2007; 6: 887–902

Barbieri F, Buscaino GA. Neuromyelitis optica in the elderly. *Acta Neurol* 1989; 11: 247–251

Barkhof F, Rocca M, Francis G et al. Validation of diagnostic magnetic resonance imaging criteria for multiple sclerosis and

response to interferon beta1a. *Ann Neurol* 2003; 53: 718–724

Bar-Or A, Calabresi PA, Arnold D et al. Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a 72-week, open-label, phase I trial. *Ann Neurol* 2008; 63: 395–400

Beck RW. The optic neuritis treatment trial: three-year follow-up results. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 136–137

Beck RW, Cleary PA, Anderson MM, 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

Beck RW, Cleary PA, Trobe JD et al. The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1764–1769

Ben Smail D, Peskine A, Roche N et al. Intrathecal baclofen for treatment of spasticity of multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2006; 12: 101–103

Bergamaschi R. Glatiramer acetate treatment in Devic's neuromyelitis optica. *Brain* 2003; 126: 1E–1a

Bergamaschi R, Jarius S, Robotti M et al. Two cases of benign neuromyelitis optica in patients with celiac disease. *J Neurol* 2009; 256: 2097–2099

Bermel RA, Weinstock-Guttman B, Bourdette D et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a 15-year follow-up study. *Mult Scler* 2010; 16: 588–596

Bertolotto A. Neutralizing antibodies to interferon beta: implications for the management of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 241–246

Bichuetti DB, Lobato de Oliveira EM, Oliveira DM et al. Neuromyelitis optica treatment: analysis of 36 patients. *Arch Neurol* 2010; 67: 1131–1136

Bielekova B, Catalfamo M, Reichert-Scrivner S et al. Regulatory CD56 (bright) natural killer cells mediate immunomodulatory effects of IL-2-R alpha-targeted therapy (daclizumab) in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 5941–5946

Bielekova B, Richert N, Howard T et al. Humanized anti-CD25 (daclizumab) inhibits disease activity in multiple sclerosis patients failing to respond to interferon beta. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 8705–8708

Bizzoco E, Lolli F, Repice AM et al. Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder and phenotype distribution. *J Neurol* 2009; 256: 1891–1898

Blumhardt LD, Vermeij BJ, Amato M et al. A quality network model for the daily care of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2000; 6: 231–236

Bonnet F, Mercie P, Morlat P et al. Devic's neuromyelitis optica during pregnancy in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1999; 8: 244–247

Boskovic R, Wide R, Wolpin J et al. The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy: a longitudinal cohort. *Neurology* 2005; 65: 807–811

Bosma R, Wynia K, Havlikova E et al. Efficacy of desmopressin in patients with multiple sclerosis suffering from bladder dysfunction: a meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2005; 112: 1–5

Bourahoui A, De SJ, Gutierrez R et al. CSF isoelectrofocusing in a large cohort of MS and other neurological diseases. *Eur J Neurol* 2004; 11: 525–529

Brar SP, Smith MB, Nelson LM et al. Evaluation of treatment protocols on minimal to moderate spasticity in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1991; 72: 186–189

Brenk A, Laun K, Haase CG. Short-term cognitive training improves mental efficiency and mood in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2008; 60: 304–309

Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI et al. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002; 346: 158–164

Broadley SA, Deans J, Sawcer SJ et al. Autoimmune disease in first-degree relatives of patients with multiple sclerosis – A UK

survey. *Brain* 2000; 123: 1102–1111

Brown JN, Howard CA, Kemp DW. Modafinil for the treatment of multiple sclerosis-related fatigue. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 1098–1103

Burton JM, O'Connor PW, Hohol M et al. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD006921

Buttmann M, Rieckmann P. Interferon-beta in multiple sclerosis. *Exp Rev Neurother* 2007; 7: 227–239

CAMMS223-Trial-Investigators. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1786–1801

Carson KR, Evens AM, Richey EA et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood* 2009; 113: 4834–4840

Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z et al. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2008; 54: 543–562

Chartier-Kastler E, Denys P. Intermittent catheterization with hydrophilic catheters as a treatment of chronic neurogenic urinary retention. *Neurourol Urodyn* 2011; 30: 21–31

Clanet M, Radue EW, Kappos L et al. A randomized, double-blind, dose-comparison study of weekly interferon beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2002; 59: 1507–1517

Clifford DB, Ances B, Costello C et al. Rituximab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatoid arthritis. *Arch Neurol* 2011; 68: 1156–1164

Cocco E, Sardu C, Gallo P et al. Frequency and risk factors of mitoxantrone-induced amenorrhea in multiple sclerosis: the FEMIMS study. *Mult Scler* 2008; 14: 1225–1233

Cohen BA, Rivera VM. PRISMS: the story of a pivotal clinical trial series in multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 827–838

Coles A, Deans J, Compston A. Campath-1H treatment of multiple sclerosis: lessons from the bedside for the bench. *Clin Neurol Neurosurg* 2004; 106: 270–274

Coles AJ, Fox E, Vladoic A et al. Alemtuzumab versus interferon beta-1a in early relapsing-remitting multiple sclerosis: post-hoc and subset analyses of clinical efficacy outcomes. *Lancet Neurol* 2011; 10: 338–348

Coles AJ, Wing M, Smith S et al. Pulsed monoclonal antibody treatment and autoimmune thyroid disease in multiple sclerosis. *Lancet* 1999; 354: 1691–1695

Comi G, Cohen JA, Arnold DL et al. Phase III dose-comparison study of glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2011; 69: 75–82

Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group*. *N Engl J Med* 1998; 339: 285–291

Confavreux C, Vukusic S, Moreau T et al. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1430–1438

Cooper N. Evidence-based lumbar puncture: best practice to prevent headache. *Hosp Med* 2002; 63: 598–599

Costanzi C, Matiello M, Lucchinetti CF et al. Azathioprine: tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica. *Neurology* 2011; 77: 659–666

Cross AH, Stark JL, Lauber J et al. Rituximab reduces B cells and T cells in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol* 2006; 180: 63–70

Cutter GR, Baier ML, Rudick RA et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 1999; 122: 871–882

Cutter NC, Scott DD, Johnson JC et al. Gabapentin effect on spasticity in multiple sclerosis: a placebo-controlled, randomized

- trial. Arch Phys Med Rehabil 2000; 81: 164–169
- Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK et al. Pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis. Neurology 2005; 65: 1961–1963
- Dalgas U, Stenager E, Ingemann-Hansen T. Multiple sclerosis and physical exercise: recommendations for the application of resistance-, endurance- and combined training. Mult Scler 2008; 14: 35–53
- Dasgupta R, Wiseman OJ, Kanabar G et al. Efficacy of sildenafil in the treatment of female sexual dysfunction due to multiple sclerosis. J Urol 2004; 171: 1189–1193; discussion: 1193
- Davis R, Thiele E, Barnes P et al. Neuromyelitis optica in childhood: case report with sequential MRI findings. J Child Neurol 1996; 11: 164–167
- de Seze J, Chapelotte M, Delalande S et al. Intravenous corticosteroids in the postpartum period for reduction of acute exacerbations in multiple sclerosis. Mult Scler 2004; 10: 596–597
- de Seze M, Ruffion A, Denys P et al. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. Mult Scler 2007; 13: 915–928
- DGN. DGN-Leitlinien 2008. Available from: <http://www.dgn.org/inhalte-a-z/437-leitlinien-der-dgn-diagnostik-und-therapie-der-multiplen-sklerose.html>
- D'Hooghe M B, Nagels G, Uitdehaag BM. Long-term effects of childbirth in MS. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010; 81: 38–41
- Durelli L, Verdun E, Barbero P et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). Lancet 2002; 359: 1453–1460
- Ebers GC, Sadovnick AD. The role of genetic factors in multiple sclerosis susceptibility. J Neuroimmunol 1994; 54: 1–17
- Edan G, Miller D, Clanet M et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 62: 112–118
- Ehren I, Volz D, Farrelly E et al. Efficacy and impact of botulinum toxin A on quality of life in patients with neurogenic detrusor overactivity: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. Scand J Urol Nephrol 2007; 41: 335–340
- Ellison GW, Myers LW, Leake BD et al. Design strategies in multiple sclerosis clinical trials. The Cyclosporine Multiple Sclerosis Study Group. Ann Neurol 1994; 36: 108–112
- Fazekas F, Barkhof F, Filippi M et al. The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis. Neurology 1999; 53: 448–456
- Fazekas F, Lublin FD, Li D et al. Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: a dose-finding trial. Neurology 2008; 71: 265–271
- Ferreira ML. Cognitive deficits in multiple sclerosis: a systematic review. Arq Neuropsiquiatr 2010; 68: 632–641
- Ferrero S, Esposito F, Pretta S et al. Fetal risks related to the treatment of multiple sclerosis during pregnancy and breastfeeding. Expert Rev Neurother 2006; 6: 1823–1831
- Ferrero S, Pretta S, Ragni N. Multiple sclerosis: management issues during pregnancy. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology 2004; 115: 3–9
- Feys P, D'Hooghe M B, Nagels G et al. The effect of levetiracetam on tremor severity and functionality in patients with multiple sclerosis. Mult Scler 2009; 15: 371–378
- Feys P, Helsen W, Liu X et al. Effects of peripheral cooling on intention tremor in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76: 373–379
- Filippi M, Falini A, Arnold DL et al. Magnetic resonance techniques for the in vivo assessment of multiple sclerosis pathology: consensus report of the white matter study group. J Magn Reson Imaging 2005; 21: 669–675
- Filippi M, Rocca MA. MR imaging of Devic's neuromyelitis optica. Neurol Sci 2004; 25 (Suppl. 4): 371–373
- Fink F, Rischkau E, Butt M et al. Efficacy of an executive function intervention programme in MS: a placebo-controlled and

pseudo-randomized trial. *Mult Scler* 2010; 16: 1148–1151

Flachenecker P. Pathophysiologie und Abgrenzung zu anderen Symptomen und Erkrankungen. In: IK Penner, Hrsg. *Fatigue bei Multipler Sklerose*. Bad Honnef: Hippocampus Verlag; 2009: 20–38

Flachenecker P. Autoimmune diseases and rehabilitation. *Autoimmun Rev* 2012; 11: 219–225

Flachenecker P, Zettl UK, Gotze U et al. MS-Register in Deutschland – Design und erste Ergebnisse der Pilotphase. *Nervenarzt* 2005; 76: 967–975

Fleischmann RM. Progressive multifocal leukoencephalopathy following rituximab treatment in a patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3225–3228

Foley FW, LaRocca NG, Sanders AS et al. Rehabilitation of intimacy and sexual dysfunction in couples with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2001; 7: 417–421

Fowler CJ, Miller JR, Sharief MK et al. A double blind, randomised study of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 700–705

Fowler CJ, Panicker JN, Drake M et al. A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 470–477

Freedman MS, Francis GS, Sanders EA et al. Randomized study of once-weekly interferon beta-1a therapy in relapsing multiple sclerosis: three-year data from the OWIMS study. *Mult Scler* 2005; 11: 41–45

Frohman EM, Fujimoto JG, Frohman TC et al. Optical coherence tomography: a window into the mechanisms of multiple sclerosis. *Nat Clin Prac Neurol* 2008; 4: 664–675

Gartzen K, Limmroth V, Putzki N. Relapsing neuromyelitis optica responsive to glatiramer acetate treatment. *Eur J Neurol* 2007; 14: e12-e13

Gass A, Moseley IF. The contribution of magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of optic nerve damage. *J Neurol Sci* 2000; 172: 17–22

Geisler MW, Sliwinski M, Coyle PK et al. The effects of amantadine and pemoline on cognitive functioning in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1996; 53: 185–188

Giesser B, Beres-Jones J, Budovitch A et al. Locomotor training using body weight support on a treadmill improves mobility in persons with multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler* 2007; 13: 224–231

Giovannelli M, Borriello G, Castri P et al. Early physiotherapy after injection of botulinum toxin increases the beneficial effects on spasticity in patients with multiple sclerosis. *Clin Rehabil* 2007; 21: 331–337

Giovannoni G, Barbarash O, Casset-Semanaz F et al. Immunogenicity and tolerability of an investigational formulation of interferon-beta1a: 24- and 48-week interim analyses of a 2-year, single-arm, historically controlled, phase IIIb study in adults with multiple sclerosis. *Clin Ther* 2007; 29: 1128–1145

Gold R, Hartung HP. Multiple Sklerose. In: Diener HC, Putzki N, Hrsg. *Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie*, Stuttgart: Thieme 2008: 364–383

Goodman AD, Brown TR, Edwards KR et al. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 68: 494–502

Goodman AD, Brown TR, Krupp LB et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 732–738

Grauer O, Offenhausser M, Schmidt J et al. Glukokortikosteroid-Therapie bei Optikusneuritis und Multipler Sklerose. Evidenz aus klinischen Studien und praktische Empfehlungen. *Nervenarzt* 2001; 72: 577–589

Greenberger PA, Odeh YK, Frederiksen MC et al. Pharmacokinetics of prednisolone transfer to breast milk. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 324–328

Guay DR. Cranberry and urinary tract infections. *Drugs* 2009; 69: 775–807

- Haas J. High dose IVIG in the post partum period for prevention of exacerbations in MS. *Mult Scler* 2000; 6 (Suppl. 2): 18–20
- Haas J, Hommes OR. A dose comparison study of IVIG in postpartum relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13: 900–908
- Harel Y, Appleboim N, Lavie M et al. Single dose of methylphenidate improves cognitive performance in multiple sclerosis patients with impaired attention process. *J Neurol Sci* 2009; 276: 38–40
- Hashim H, Abrams P. How should patients with an overactive bladder manipulate their fluid intake? *BJU Int* 2008; 102: 62–66
- Hauser SL, Waubant E, Arnold DL et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 676–688
- Havrdova E, Zivadinov R, Krasensky J et al. Randomized study of interferon beta-1a, low-dose azathioprine, and low-dose corticosteroids in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009; 15: 965–976
- Hawker K, O'Connor P, Freedman MS et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol* 2009; 66: 460–471
- Hein T, Hopfenmüller W. Hochrechnung der Zahl an Multiple Sklerose erkrankten Patienten in Deutschland. *Nervenarzt* 2000; 71: 288–294
- Hellwig K, Beste C, Brune N et al. Increased MS relapse rate during assisted reproduction technique. *J Neurol* 2008a; 255: 592–593
- Hellwig K, Brune N, Haghikia A et al. Reproductive counselling, treatment and course of pregnancy in 73 German MS patients. *Acta Neurol Scand* 2008b; 118: 24–28
- Hellwig K, Gold R. Progressive multifocal leukoencephalopathy and natalizumab. *J Neurol* 2011a; 258: 1920–1928
- Hellwig K, Haghikia A, Agne H et al. Protective effect of breastfeeding in postpartum relapse rate of mothers with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009a; 66: 1580–1581; author reply: 1581
- Hellwig K, Haghikia A, Gold R. Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. *Mult Scler* 2011b; 17: 958–963
- Hellwig K, Schimrigk S, Beste C et al. Increase in relapse rate during assisted reproduction technique in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2009b; 61: 65–68
- Hemmer B, Stuve O, Kieseier B et al. Immune response to immunotherapy: the role of neutralising antibodies to interferon beta in the treatment of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005; 4: 403–412
- Hemmett L, Holmes J, Barnes M et al. What drives quality of life in multiple sclerosis? *QJM* 2004; 97: 671–676
- Henze T. Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose. *Nervenarzt* 2004; 75 (Suppl. 1): 2–39
- Henze T. Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose. Stuttgart: Thieme; 2005
- Hess MJ, Hess PE, Sullivan MR et al. Evaluation of cranberry tablets for the prevention of urinary tract infections in spinal cord injured patients with neurogenic bladder. *Spinal Cord* 2008; 46: 622–626
- Hoffmann V, Kuh W, Schimrigk S et al. Repeat intrathecal triamcinolone acetonide application is beneficial in progressive MS patients. *Eur J Neurol* 2006a; 13: 72–76
- Hoffmann LA, Kumpfel T, Heer I et al. „Andere Umstände“: Schwangerschaft und immunmodulatorische Therapie bei Multipler Sklerose. *Nervenarzt* 2006b; 77: 663–664, 666–668, 670
- Hommes OR, Sorensen PS, Fazekas F et al. Intravenous immunoglobulin in secondary progressive multiple sclerosis: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1149–1156
- Hyman N, Barnes M, Bhakta B et al. Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 707–712
- Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG et al. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis

of 24 patients. *Arch Neurol* 2009; 66: 1128–1133

Jacob A, Weinshenker BG, Violich I et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol* 2008; 65: 1443–1448

Jacobs LD, Beck RW, Simon JH 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: 898–904

Janardhan V, Bakshi R. Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. *J Neurol Sci* 2002; 205: 51–58

Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P et al. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain* 2008a; 131: 3072–3080

Jarius S, Frederikson J, Waters P et al. Frequency and prognostic impact of antibodies to aquaporin-4 in patients with optic neuritis. *J Neurol Sci* 2010; 298: 158–162

Jarius S, Jacob S, Waters P et al. Neuromyelitis optica in patients with gluten sensitivity associated with antibodies to aquaporin-4. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008b; 79: 1084

Jarius S, Paul F, Franciotta D et al. Mechanisms of disease: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica. *Nat Clin Pract Neurol* 2008c; 4: 202–214

Jarius S, Wildemann B. AQP4 antibodies in neuromyelitis optica: diagnostic and pathogenetic relevance. *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 383–392

Jones L, Lewis Y, Harrison J et al. The effectiveness of occupational therapy and physiotherapy in multiple sclerosis patients with ataxia of the upper limb and trunk. *Clin Rehabil* 1996; 10: 277–282

Kallmann BA, Fackelmann S, Toyka KV et al. Early abnormalities of evoked potentials and future disability in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12: 58–65

Kappos L. Efficacy and safety of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase II randomised placebo-controlled multicentre trial. *ECTRIMS 2010 October 13–16*: P114

Kappos L. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: 48 week efficacy and safety results of a phase II randomized placebo-controlled multicenter trial. *Neurology* 2011; 378: 1779–1187

Kappos L, Freedman MS, Polman CH et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007; 370: 389–397

Kappos L, Weinshenker B, Pozzilli C et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: a combined analysis of the two trials. *Neurology* 2004; 63: 1779–1787

Kaufman DI, Trobe JD, Eggenberger ER et al. Practice parameter: the role of corticosteroids in the management of acute monosymptomatic optic neuritis. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 54: 2039–2044

Kay CS, Scola RH, Lorenzoni PJ et al. NMO-IgG positive neuromyelitis optica in a patient with myasthenia gravis but no thymectomy. *J Neurol Sci* 2008; 275: 148–150

Keegan M, Konig F, McClelland R et al. Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. *Lancet* 2005; 366: 579–582

Keegan M, Pineda AA, McClelland RL et al. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 2002; 58: 143–146

Khan F, Turner-Stokes L, Ng L et al. Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2: CD006036

Kim SH, Kim W, Li XF et al. Repeated treatment with rituximab based on the assessment of peripheral circulating memory B cells in patients with relapsing neuromyelitis optica over 2 years. *Arch Neurol* 2011a; 68: 1412–1420

Kim SH, Kim W, Park MS et al. Efficacy and safety of mitoxantrone in patients with highly relapsing neuromyelitis optica. *Arch*

Neurol 2011b; 68: 473–479

Klotz L, Meuth SG, Wiendl H. Immune mechanisms of new therapeutic strategies in multiple sclerosis – a focus on alemtuzumab. *Clin Immunol* 2011; 142: 25–30

Kobelt G, Berg J, Lindgren P et al. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 918–926

Koch-Henriksen N, Sorensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurology* 2010; 9: 520–532

Koch-Henriksen N, Sorensen PS, Christensen T et al. A randomized study of two interferon-beta treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 66: 1056–1060

Kos D, Kerckhofs E, Nagels G et al. Origin of fatigue in multiple sclerosis: review of the literature. *Neurorehabil Neural Repair* 2008; 22: 91–100

Kosmidis ML, Dalakas MC. Practical considerations on the use of rituximab in autoimmune neurological disorders. *Ther Adv Neurol Disord* 2010; 3: 93–105

Kragt JJ, Hoogervorst EL, Uitdehaag BM et al. Relation between objective and subjective measures of bladder dysfunction in multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63: 1716–1718

Kreisler A, de Seze J, Stojkovic T et al. Multiple sclerosis, interferon beta and clinical thyroid dysfunction. *Acta Neurol Scand* 2003; 107: 154–157

Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology* 2007; 68: 7–12

Krupp LB, Christodoulou C, Melville P et al. Donepezil improved memory in multiple sclerosis in a randomized clinical trial. *Neurology* 2004; 63: 1579–1585

Krupp LB, Christodoulou C, Melville P et al. Multicenter randomized clinical trial of donepezil for memory impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 76: 1500–1507

Kuhle J, Pohl C, Mehling M et al. Lack of association between antimyelin antibodies and progression to multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 371–378

Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444–1452

Langdon DW. Cognition in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2011; 24: 244–249

Langer-Gould A, Huang SM, Gupta R et al. Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66: 958–963

Laplaud DA, Leray E, Barriere P et al. Increase in multiple sclerosis relapse rate following in vitro fertilization. *Neurology* 2006; 66: 1280–1281

Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med* 2001; 7: 115–121

Lee D, Newell R, Ziegler L et al. Treatment of fatigue in multiple sclerosis: a systematic review of the literature. *Int J Nurs Pract* 2008; 14: 81–93

Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005; 202: 473–477

Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364: 2106–2112

Lim BC, Hwang H, Kim KJ et al. Relapsing demyelinating CNS disease in a Korean pediatric population: Multiple sclerosis versus neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2011; 17: 67–73

- Lin CH, Jeng JS, Hsieh ST et al. Acute disseminated encephalomyelitis: a follow-up study in Taiwan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 162–167
- Lobentanz IS, Asenbaum S, Vass K et al. Factors influencing quality of life in multiple sclerosis patients: disability, depressive mood, fatigue and sleep quality. *Acta Neurol Scand* 2004; 110: 6–13
- Lombardi G, Macchiarella A, Del Popolo G. Efficacy and safety of tadalafil for erectile dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J Sex Med* 2010; 7: 2192–2200
- Lovera JF, Frohman E, Brown TR et al. Memantine for cognitive impairment in multiple sclerosis: a randomized placebo-controlled trial. *Mult Scler* 2010; 16: 715–723
- Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 2003; 61: 1528–1532
- Lukas C, Bellenberg, Hahn HK et al. Benefit of repetitive intrathecal triamcinolone acetonide therapy in predominantly spinal multiple sclerosis: prediction by upper spinal cord atrophy. *Ther Adv Neurol Disord* 2009; 2: 349–355
- Magana SM, Keegan BM, Weinshenker BG et al. Beneficial plasma exchange response in central nervous system inflammatory demyelination. *Arch Neurol* 2011; 68: 870–878
- Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE. Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology* 1998; 51: 1219–1220
- Mattioli F, Stampatori C, Bellomi F et al. Neuropsychological rehabilitation in adult multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2010a; 31: 271–274
- Mattioli F, Stampatori C, Zanotti D et al. Efficacy and specificity of intensive cognitive rehabilitation of attention and executive functions in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2010b; 288: 101–105
- McClurg D, Ashe RG, Marshall K et al. Comparison of pelvic floor muscle training, electromyography biofeedback, and neuromuscular electrical stimulation for bladder dysfunction in people with multiple sclerosis: a randomized pilot study. *NeuroUrol Urodyn* 2006; 25: 337–348
- McKeon A, Lennon VA, Jacob A et al. Coexistence of myasthenia gravis and serological markers of neurological autoimmunity in neuromyelitis optica. *Muscle Nerve* 2009; 39: 87–90
- Middel B, Kuipers-Upmeyer H, Bouma J et al. Effect of intrathecal baclofen delivered by an implanted programmable pump on health related quality of life in patients with severe spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 204–209
- Mikol DD, Barkhof F, Chang P et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 903–914
- Miller DH, Filippi M, Fazekas F et al. Role of magnetic resonance imaging within diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Ann Neurology* 2004; 56: 273–278
- Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008; 14: 1157–1174
- Milligan NM, Newcombe R, Compston DA. A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: 1. Clinical effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 511–516
- Mills RJ, Yap L, Young CA. Treatment for ataxia in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: CD005029
- Minagar A, Sheremara WA. Treatment of Devic's disease with methotrexate and prednisone. *Int J MS Care* 2000; 2: 39–43
- Miravalle A, Jensen R, Kinkel RP. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with multiple sclerosis following cessation of natalizumab therapy. *Arch Neurol* 2011; 68: 186–191
- Miyamoto K, Kusunoki S. Intermittent plasmapheresis prevents recurrence in neuromyelitis optica. *Ther Apher Dial* 2009; 13: 505–508
- Mok CC, To CH, Mak A et al. Immunoablative cyclophosphamide for refractory lupus-related neuromyelitis optica. *J Rheumatol*

2008; 35: 172–174

Moreau T, Coles A, Wing M et al. Transient increase in symptoms associated with cytokine release in patients with multiple sclerosis. *Brain* 1996; 119: 225–237

Moreau T, Thorpe J, Miller D et al. Preliminary evidence from magnetic resonance imaging for reduction in disease activity after lymphocyte depletion in multiple sclerosis. *Lancet* 1994; 344: 298–301

MSTKG. Immunmodulierende Stufentherapie der Multiplen Sklerose. *Nervenarzt* 1999; 70: 371–386

MSTKG. Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose. 1. Ergänzung: Dezember 2000. *Nervenarzt* 2001; 72: 150–157

MSTKG. Immunmodulierende Stufentherapie der Multiplen Sklerose 2. Ergänzung. *Nervenarzt* 2002; 73: 556–563

MSTKG. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: Current therapeutic recommendations. *J Neurol* 2008; 255: 1449–1463

MSTKG, Rieckmann P. Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose – aktuelle Therapieempfehlungen (September 2006). *Nervenarzt* 2006; 77: 1506–1518

Mueller ME, Gruenthal M, Olson WL et al. Gabapentin for relief of upper motor neuron symptoms in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1997; 78: 521–524

Muller B, Adelt K, Reichmann H et al. Atraumatic needle reduces the incidence of post-lumbar puncture syndrome. *J Neurol* 1994; 241: 376–380

Nakamura M, Misu T, Fujihara K et al. Occurrence of acute large and edematous callosal lesions in neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2009; 15: 695–700

Nance PW, Sheremata WA, Lynch SG et al. Relationship of the antispasticity effect of tizanidine to plasma concentration in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1997; 54: 731–736

Neill J, Belan I, Ried K. Effectiveness of non-pharmacological interventions for fatigue in adults with multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, or systemic lupus erythematosus: a systematic review. *J Adv Nurs* 2006; 56: 617–635

Noseworthy JH, O'Brien PC, Petterson TM et al. A randomized trial of intravenous immunoglobulin in inflammatory demyelinating optic neuritis. *Neurology* 2001; 56: 1514–1522

Noseworthy JH, O'Brien PC, Weinshenker BG et al. IV immunoglobulin does not reverse established weakness in MS. A double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2000; 55: 1135–1143

Novotna A, Mares J, Ratcliffe S et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2011; 18: 1122–1131

O'Brien AR, Chiaravalloti N, Goverover Y et al. Evidenced-based cognitive rehabilitation for persons with multiple sclerosis: a review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil* 2008; 89: 761–769

O'Connor P, Filippi M, Arnason B et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 889–897

O'Connor PW, Goodman A, Kappos L et al. Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 76: 1858–1865

Okada K, Tsuji S, Tanaka K. Intermittent intravenous immunoglobulin successfully prevents relapses of neuromyelitis optica. *Intern Med* 2007; 46: 1671–1672

Oken BS, Flegal K, Zajdel D et al. Cognition and fatigue in multiple sclerosis: Potential effects of medications with central nervous system activity. *J Rehabil Res Dev* 2006; 43: 83–90

Oliveri RL, 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

- Palace J, Leite MI, Nairne A et al. Interferon Beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. *Arch Neurol* 2010; 67: 1016–1017
- Panitch H, Goodin D, Francis G et al. Benefits of high-dose, high-frequency interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis are sustained to 16 months: final comparative results of the EVIDENCE trial. *J Neurol Sci* 2005; 239: 67–74
- Papeix C, Vidal JS, de Seze J et al. Immunosuppressive therapy is more effective than interferon in neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2007; 13: 256–259
- Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000; 62: 385–392
- Patti F, Amato M, Trojano M et al. Quality of life, depression and fatigue in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving subcutaneous interferon beta-1a: 3-year results from the COGIMUS (COGNitive Impairment in MULTiple Sclerosis) study. *Mult Scler* 2011; 17: 991–1001
- Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF et al. MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology* 1988; 38: 180–185
- Pellkofer HL, Krumbholz M, Berthele A et al. Long-term follow-up of patients with neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab. *Neurology* 2011; 76: 1310–1315
- Penn RD, Savoy SM, Corcos D et al. Intrathecal baclofen for severe spinal spasticity. *N Engl J Med* 1989; 320: 1517–1521
- Peuckmann V, Elsner F, Krumm N et al. Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 11: CD006788
- Phadke JG. Clinical aspects of multiple sclerosis in north-east Scotland with particular reference to its course and prognosis. *Brain* 1990; 113: 1597–1628
- Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain* 2010; 133: 1869–1888
- Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J et al. Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol* 2008; 65: 78–83
- Pohlau D, Przuntek H, Sailer M et al. Intravenous immunoglobulin in primary and secondary chronic progressive multiple sclerosis: a randomized placebo controlled multicentre study. *Mult Scler* 2007; 13: 1107–1117
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292–302
- Polman CH, Reingold SC, Edan G et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 Revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005; 58: 840–846
- Porcel J, Rio J, Sanchez-Betancourt A et al. Long-term emotional state of multiple sclerosis patients treated with interferon beta. *Mult Scler* 2006; 12: 802–807
- Portaccio E, Zipoli V, Siracusa G et al. Long-term adherence to interferon beta therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2008; 59: 131–135
- Poser CM, Brinar VV. The nature of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2004; 106: 159–171
- Pucci E, Branas P, D'Amico R et al. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: CD002818
- Ramgolam VS, Sha Y, Jin J et al. IFN-beta inhibits human Th17 cell differentiation. *J Immunol* 2009; 183: 5418–5427
- Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ et al. Efficacy and safety of modafinil (Provigil) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 179–183
- Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurology* 1995; 8: 216–220
- Reder AT, Ebers GC, Traboulsee A et al. Cross-sectional study assessing long-term safety of interferon-beta-1b for relapsing-remitting MS. *Neurology* 2010; 74: 1877–1885

- Reder AT, Velichko S, Yamaguchi KD et al. IFN-beta1b induces transient and variable gene expression in relapsing-remitting multiple sclerosis patients independent of neutralizing antibodies or changes in IFN receptor RNA expression. *J Interferon Cytokine Res* 2008; 28: 317–331
- Rekand T, Gronning M. Treatment of spasticity related to multiple sclerosis with intrathecal baclofen: a long-term follow-up. *J Rehabil Med* 2011; 43: 511–514
- Rieckmann P, Toyka KV. Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose. In: Diener HC, Putzki N, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart: Thieme Verlag; 2005: 298–316
- Rieckmann P, Toyka KV, Bassetti C et al. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis – new aspects and practical application. *J Neurol* 2004; 251: 1329–1339
- Rietberg MB, Brooks D, Uitdehaag BM et al. Exercise therapy for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 1: CD003980
- Riphagen J, Modderman P, Verrips A. Hiccups, nausea, and vomiting: water channels under attack! *Lancet* 2010; 375: 954
- Roed HG, Langkilde A, Sellebjerg FT et al. A double-blind, randomized trial of IV immunoglobulin treatment in acute optic neuritis. *Neurology* 2005; 64: 804–810
- Rose JW, Burns JB, Bjorkl et al. Daclizumab phase II trial in relapsing and remitting multiple sclerosis: MRI and clinical results. *Neurology* 2007; 69: 785–789
- Rose JW, Watt HE, White AT et al. Treatment of multiple sclerosis with an anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody. *Ann Neurol* 2004; 56: 864–867
- Ross C, Clemmesen KM, Svenson M et al. Immunogenicity of interferon-beta in multiple sclerosis patients: influence of preparation, dosage, dose frequency, and route of administration. Danish Multiple Sclerosis Study Group. *Ann Neurol* 2000; 48: 706–712
- Rovaris M, Confavreux C, Furion R et al. Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. *Lancet Neurology* 2006; 5: 343–354
- Ruprecht K, Klinker E, Dintelmann T et al. Plasma exchange for severe optic neuritis: treatment of 10 patients. *Neurology* 2004; 63: 1081–1083
- Safarinejad MR. Evaluation of the safety and efficacy of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol* 2009; 181: 252–258
- Sailer M, Fazekas F, Gass A et al. Zerebrale und spinale MRT-Untersuchung bei Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom oder gesicherter Multipler Sklerose. *Fortschr Röntgenstr* 2008; 180: 994–1001
- Sandberg-Wollheim M, Frank D, Goodwin TM et al. Pregnancy outcomes during treatment with interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65: 802–806
- Sawa GM, Paty DW. The use of baclofen in treatment of spasticity in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1979; 6: 351–354
- Schilling S, Linker RA, König FB et al. Plasmaaustausch bei steroidresistenten Multiplen-Sklerose-Schüben. Klinische Erfahrung an 16 Patienten. *Nervenarzt* 2006; 77: 430–438
- Schroeder A, Linker RA, Lukas C et al. Successful treatment of cerebellar ataxia and tremor in multiple sclerosis with topiramate: a case report. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33: 317–318
- Schurch B, de Seze M, Denys P et al. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol* 2005; 174: 196–200
- Schwarz S, Mohr A, Knauth M et al. Acute disseminated encephalomyelitis: a follow-up study of 40 adult patients. *Neurology* 2001; 56: 1313–1318
- Schwid SR, Covington M, Segal BM et al. Fatigue in multiple sclerosis: current understanding and future directions. *J Rehabil Res Dev* 2002a; 39: 211–224
- Schwid SR, Goodman AD, McDermott MP et al. Quantitative functional measures in MS: what is a reliable change? *Neurology*

2002b; 58: 1294–1296

Schwid SR, Thorpe J, Sharief M et al. Enhanced benefit of increasing interferon beta–1a dose and frequency in relapsing multiple sclerosis: the EVIDENCE Study. *Arch Neurol* 2005; 62: 785–792

Scott LJ, Figgitt DP. Mitoxantrone: a review of its use in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2004; 18: 379–396

Sechi G, Agnelli V, Sulas FM et al. Effects of topiramate in patients with cerebellar tremor. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27: 1023–1027

Sellebjerg F, Frederiksen JL, Nielsen PM et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral, high-dose methylprednisolone in attacks of MS. *Neurology* 1998; 51: 529–534

Sellebjerg F, Nielsen HS, Frederiksen JL et al. A randomized, controlled trial of oral high-dose methylprednisolone in acute optic neuritis. *Neurology* 1999; 52: 1479–1484

Shaygannejad V, Janghorbani M, Ashtari F et al. Effects of rivastigmine on memory and cognition in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 2008; 35: 476–481

Shibasaki H, McDonald WI, Kuroiwa Y. Racial modification of clinical picture of multiple sclerosis: comparison between British and Japanese patients. *J Neurol Sci* 1981; 49: 253–271

Shimizu J, Hatanaka Y, Hasegawa M et al. IFNβ-1b may severely exacerbate Japanese optic-spinal MS in neuromyelitis optica spectrum. *Neurology* 2010; 75: 1423–1427

Smith C, Birnbaum G, Carter JL et al. Tizanidine treatment of spasticity caused by multiple sclerosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. US Tizanidine Study Group. *Neurology* 1994; 44: 34–42; discussion: 42–33

Snow BJ, Tsui JK, Bhatt MH et al. Treatment of spasticity with botulinum toxin: a double-blind study. *Ann Neurol* 1990; 28: 512–515

Sorensen P. Magnetic resonance imaging (MRI) efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) 24-week results of a phase II study. *ECTRIMS 2010 October 13–16*: 136

Sorensen PS, Fazekas F, Lee M. Intravenous immunoglobulin G for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Eur J Neurol* 2002; 9: 557–563

Sorensen PS, Haas J, Sellebjerg F et al. IV immunoglobulins as add-on treatment to methylprednisolone for acute relapses in MS. *Neurology* 2004; 63: 2028–2033

Sorensen PS, Ross C, Clemmesen KM et al. Clinical importance of neutralising antibodies against interferon beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2003; 362: 1184–1191

Sosnoff JJ, Motl RW. Effect of acute unloaded arm versus leg cycling exercise on the soleus H-reflex in adults with multiple sclerosis. *Neurosci Lett* 2010; 479: 307–311

Stangel M, Boegner F, Klatt CH et al. A placebo-controlled pilot trial to study the remyelinating potential of intravenous immunoglobulins in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 89–92

Stankoff B, Waubant E, Confavreux C et al. Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 2005; 64: 1139–1143

Stoffel JT. Contemporary management of the neurogenic bladder for multiple sclerosis patients. *Urol Clin North Am* 2010; 37: 547–557

Striano P, Coppola A, Vacca G et al. Levetiracetam for cerebellar tremor in multiple sclerosis: an open-label pilot tolerability and efficacy study. *J Neurol* 2006; 253: 762–766

Stuke K, Flachenecker P, Zettl UK et al. Symptomatology of MS: results from the German MS Registry. *J Neurol* 2009; 256: 1932–1935

Takahashi T, Miyazawa I, Misu T et al. Intractable hiccup and nausea in neuromyelitis optica with anti-aquaporin-4 antibody: a herald of acute exacerbations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 1075–1078

- Tenembaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology* 2002; 59: 1224–1231
- Thevathasan W, Schweder P, Joint C et al. Permanent tremor reduction during thalamic stimulation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 419–422
- Thompson AJ, Montalban X, Barkhof F et al. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: A position paper. *Ann Neurol* 2000; 47: 831–835
- Thompson AJ, Toosy AT, Ciccarelli O. Pharmacological management of symptoms in multiple sclerosis: current approaches and future directions. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1182–1199
- Timmermann L, Deuschl G, Fogel W et al. Tiefe Hirnstimulation bei Multiple-Sklerose-Tremor. Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Tiefe Hirnstimulation. *Nervenarzt* 2009; 80: 673–677
- Tintore M, Rovira A, Rio J et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis – application in first demyelinating episode. *Neurology* 2003; 60: 27–30
- Tony HP, Burmester G, Schulze-Koops H et al. Safety and clinical outcomes of rituximab therapy in patients with different autoimmune diseases: experience from a national registry (GRAID). *Arthritis Res Ther* 2011; 13: 75
- Trebst C, Reising A, Kielstein JT et al. Plasma exchange therapy in steroid-unresponsive relapses in patients with multiple sclerosis. *Blood Purif* 2009; 28: 108–115
- Tremlett H, Zhao Y, Joseph J et al. Relapses in multiple sclerosis are age and time-dependent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 1368–1374
- Tselis A, Perumal J, Caon C et al. Treatment of corticosteroid refractory optic neuritis in multiple sclerosis patients with intravenous immunoglobulins. *Eur J Neurol* 2008; 15: 1163–1167
- Tumani H, Deisenhammer F, Giovannoni G et al. Revised McDonald criteria: The persisting importance of cerebrospinal fluid analysis. *Ann Neurol* 2011; 70: 520
- Tumani H, Uttner I. Influences on cognition by immunosuppression and immunomodulation in multiple sclerosis. *J Neurol* 2007; 254: 69–72
- UK-Tizanidine-Trial-Group. A double-blind, placebo-controlled trial of tizanidine in the treatment of spasticity caused by multiple sclerosis. *Neurology* 1994; 44: 70–78
- Villar LM, Masjuan J, Gonzalez-Porque P et al. Intrathecal IgM synthesis predicts the onset of new relapses and a worse disease course in MS. *Neurology* 2002; 59: 555–559
- Visser LH, Beekman R, Tijssen CC et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of i.v. immune globulins in combination with i.v. methylprednisolone in the treatment of relapses in patients with MS. *Mult Scler* 2004; 10: 89–91
- Wade DT, Collin C, Stott C et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16: 707–714
- Wandinger KP, Stangel M, Witte T et al. Autoantibodies against aquaporin-4 in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1198–1200
- Wang AC, Wang YY, Chen MC. Single-blind, randomized trial of pelvic floor muscle training, biofeedback-assisted pelvic floor muscle training, and electrical stimulation in the management of overactive bladder. *Urology* 2004; 63: 61–66
- Wang KC, Wang SJ, Lee CL et al. The rescue effect of plasma exchange for neuromyelitis optica. *J Clin Neurosci* 2011; 18: 43–46
- Watanabe S, Nakashima I, Misu T et al. Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2007; 13: 128–132
- Webster AC, Ruster LP, McGee R et al. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1: CD003897
- Weinshenker BG. The natural history of multiple sclerosis: update 1998. *Semin Neurol* 1998; 18: 301–307

- Weinshenker BG, Bass B, Rice GP et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain* 1989; 112: 1419–1428
- Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999; 46: 878–886
- Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol* 2006; 59: 566–569
- Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Lincoff N et al. Study of mitoxantrone for the treatment of recurrent neuromyelitis optica (Devic disease). *Arch Neurol* 2006; 63: 957–963
- Wingerchuk DM, Benarroch EE, O'Brien PC et al. A randomized controlled crossover trial of aspirin for fatigue in multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 64: 1267–1269
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007; 6: 805–815
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66: 1485–1489
- Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica. *Curr Treat Options Neurol* 2008; 10: 55–66
- Wuest SC, Edwan JH, Martin JF et al. A role for interleukin-2 trans-presentation in dendritic cell-mediated T cell activation in humans, as revealed by daclizumab therapy. *Nat Med* 2011; 17: 604–609
- Wynn D, Kaufman M, Montalban X et al. Daclizumab in active relapsing multiple sclerosis (CHOICE study): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled, add-on trial with interferon beta. *Lancet Neurol* 2010; 9: 381–390
- Zajicek J, Fox P, Sanders H et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1517–1526
- Zettl UK, Hartung HP, Pahnke A et al. Lesion pathology predicts response to plasma exchange in secondary progressive MS. *Neurology* 2006; 67: 1515–1516

16. Anhang: Clinical Pathway – Multiple Sklerose

Diagnostik

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Erstes demyelinisierendes Ereignis oder <input type="radio"/> mehrere Schübe 	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Labor¹ ▲ VEP ▲ cMRT (Standard-sequenz mit KM) ▲ fakultativ spinale MRT Liquoruntersuchung 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Swanton-Kriterien: Räumliche Dissemination nachgewiesen durch > 1 T2 Läsion in mindestens 2 von 4 Arealen des ZNS: <ol style="list-style-type: none"> 1. infratentoriell 2. juxtakortikal 3. periventriculär 4. Rückenmark³ 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Erneute cMRT zu späterem Zeitpunkt 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> KIS 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Erstereignis <input type="radio"/> Neuer Schub oder bereits bei erstem MRI/Nebeneinander von Gd-Läsionen und nicht-Gd-Läsionen 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> neue T2 oder Gd-Läsion im Vergleich zum Referenz-Scan 	CDMS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Schleichend progredienter Verlauf 	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Labor¹ ▲ VEP ▲ Ggf. spezifische Labordiagnostik² ▲ cMRT (Standard-sequenz mit KM) ▲ Zusätzlich spinale MRT Liquoruntersuchung 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Progression über ein Jahr und 2/3 Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ > 1 T2 Läsion in mind. 1 für MS-typischem ZNS-Areal ○ > 2 T2 Läsionen im Rückenmark ○ OKB bzw. IgG Index 					PPMS

¹ Obligate Laboruntersuchungen: CRP, Großes Blutbild, Serumchemie, BZ, Vit. B12, BorrelisenseroLOGIE, Urinstatus

² Fakultative Laboruntersuchungen: Rheumafaktor, Anti-Phospholipid-Ak, Lupus-Antikoagulans, ANA, ACE, ANCA, ENA, HIV-Serologie, HTLV-1-Serologie, Lues-Serologie (TPHA), Langkettige Fettsäuren (VLCFA), Mykoplasmen (serologisch), Methylmalonyl-Ausscheidung im Urin

³ Läsionen dürfen nicht gezählt werden, wenn ein Hirnstamm- oder Rückenmarkssyndrom vorliegt

Schubtherapie

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> MS-Schub (alle Kriterien müssen erfüllt sein): <ul style="list-style-type: none"> ○ Neue oder reaktivierte Ausfälle ○ + Dauer > 24 Stunden ○ + ≥ 30 Tage seit Beginn eines vorausgegangenen Schubes ○ + nicht durch Änderung der Körpertemperatur bedingt ○ + nicht durch Infektion bedingt und <input type="radio"/> für den Patienten relevantes Defizit und <input type="radio"/> keine Kontraindikationen gegen Kortisongabe: <ul style="list-style-type: none"> ○ Infekt (akt. Tbc) ○ Magenulzera ○ Diabetes mellitus 	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Methylprednisolon-Stoßtherapie 500-1000mg/d.i.v. für 3-5 Tage, alternativ 500mg p.o. für 5 Tage (A) ▲ Kontrastmittel, Elektrolyte ▲ Magenschutz ▲ Thromboseprophylaxe ▲ Begleitende nicht-medikamentöse Therapie (je nach Ausfällen): <ul style="list-style-type: none"> ▲ Physiotherapie ▲ Ergotherapie ▲ Logopädie 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Gute Rückbildung der Symptome <input type="radio"/> Schlechte Rückbildung der Symptome 	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Ausdehnung der Therapie auf 10 Tage (0) ▲ höhere Dosis ▲ Orales Ausschleichen 	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Kontrolluntersuchung 2 Wochen nach Therapieende 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Keine Rückbildung 	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Wiederholung der Methylprednisolon-Therapie mit höherer Dosierung (5 x 2000mg/d) (0) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Keine Rückbildung innerhalb von 14 Tagen 	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Möglichkeiten: <ul style="list-style-type: none"> Plasmapherese (A), 5 Zyklen, bei Nicht-Ansprechen 7-8 Zyklen (0) Immunadsorption (0) evtl. begleitend frühe Eskalation der Immuntherapie (Mitoxantron, Fingolimod, Natalizumab) (0)
▲ Beendigung der Therapie, eventuell orales Ausschleichen über 14 Tage								

Verlaufsmodifizierende Therapie: Schubförmige Verlaufsform

<p>Indikationen</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Aktiver Verlauf (B): <ul style="list-style-type: none"> o 2 funktionell relevante Schübe in den letzten 2 Jahren oder o 1 Schub mit schlechter Remission <input type="radio"/> Indikation für Therapiebeginn nach dem 1. Schub (B): <ul style="list-style-type: none"> o Intradurale IgG-Synthese und <ul style="list-style-type: none"> o subklinische Dissemination in der MRT und <ul style="list-style-type: none"> o funktionell beeinträchtigender Schub mit mangelhafter Rückbildung unter Kortison-Hochdosistherapie innerhalb von 2 Monaten oder <ul style="list-style-type: none"> o hohe Läsionslast (≥ 6 Herde in der kranialen MRT) oder <ul style="list-style-type: none"> o nach 6 Monaten Gadolinium-aufnehmende Herde oder Zunahme der T2-Läsionen 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Keine Kontraindikationen gegen Interferon-beta-Präparat bzw. Copaxone® <p style="text-align: center;">▲</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Andere Autoimmun-erkrankungen <input type="radio"/> Kontraindikationen Ablehnung regelmäßiger Injektionen 	<p>Therapie mit Interferon-beta-Präparat oder Copaxone® (A)</p> <p style="text-align: center;">▲</p> <p>Möglichkeiten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▲ Azathioprin ▲ IVIG nach Genehmigung in Ausnahmen, v.a. peripartal 	<p style="text-align: center;">▲</p> <p>Standardisierte Verlaufskontrolle</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Schwere lokale Nebenwirkungen an der Haut (nicht durch Begleitmaßnahmen zu beheben) <input type="radio"/> Therapieeffekt nachweisbar: <ul style="list-style-type: none"> o Reduzierte Schubzahl und -schwere im Vergleich zur prätherapeutischen Phase oder o verminderte Krankheitsprogression und <input type="radio"/> keine schwerwiegenden Nebenwirkungen <input type="radio"/> Möglichkeit der Therapieunterbrechung (0): zweijährige dokumentierte Krankheitsstabilität, d.h. <ul style="list-style-type: none"> o Keine Schübe o + keine klinische Progression o + stabile MRT o + Patientenwunsch o + eingehende Aufklärung o + engmaschige Kontrolluntersuchungen 	<p>Umstellung auf im. Präparat (0)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▲ Weitere Möglichkeiten (0): ▲ Azathioprin ▲ Natalizumab ▲ Fingolimod <p>Weiterführung der Therapie (B)</p>
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Rasch fortschreitende schwere schubförmig-remittierende MS: <ul style="list-style-type: none"> o ≥ 2 Schübe mit Behinderungsprogression im letzten Jahr und <ul style="list-style-type: none"> o ≥ 1 KM-anreichemde Läsion oder signifikante Zunahme der T2-Läsionen in den letzten 6-12 Monaten und <input type="radio"/> keine Kontraindikationen gegen Natalizumab 	<p>Primärtherapie mit Fingolimod oder Natalizumab*</p> <p style="text-align: center;">▲</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Anhaltende oder zunehmende Krankheitsaktivität: <ul style="list-style-type: none"> o ≥ 1 Schub im letzten Jahr und <input type="radio"/> ≥ 9 T2-hyperintense Läsionen oder 1 KM-anreichemde Läsion in der MRT 	<p>Möglichkeiten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▲ Bestimmung neutralisierender Antikörper, wenn 2x hochpositiv → Wechsel des Therapiekonzepts (A) ▲ Umstellung auf Fingolimod oder Natalizumab (falls nicht schon als Primärtherapie) (B) 		

* Ausnahmehindikation, obwohl offiziell zugelassen

Verlaufsmodifizierende Therapie: Sekundär chronische Verlaufsform

<p><input type="radio"/> Sekundär chronisch progrediente Verlaufsform</p>	<p><input type="radio"/> Stabiler Verlauf unter hochdosierter Interferon-beta-Therapie</p> <p><input type="radio"/> sekundär chronisch progredienter oder progressiv schubförmiger Verlauf mit EDSS 3-6 und Verschlechterung des EDSS um ≥ 1 Punkt in den letzten 18 Monaten</p> <p>oder</p> <p><input type="radio"/> ≥ 2 Schübe in den letzten 18 Monaten</p> <p><input type="radio"/> Indikatoren für entzündliche Krankheitsaktivität:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Überdurchschnittlich rasche Behinderungsprogression <input type="radio"/> Überlagerte Schübe <input type="radio"/> Gadolinium-anreichernde Herde <p><input type="radio"/> Keine Indikatoren für entzündliche Krankheitsaktivität:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Geringe Behinderungszunahme in den letzten 2 Jahren <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> fehlende Schübe <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> fehlende subklinische Krankheitsaktivität im MRT (neue T2-Läsionen oder Gadolinium-aufnehmende Herde) 	<p>▶ Weiterführung der Interferon-beta-Therapie (zugelassen: Betaferon®, Extavia®)</p> <p>▶ Mitoxantron-Therapie</p> <p>▶ Beginn einer Interferon-beta-Therapie (Betaferon® oder Rebif® 44)</p> <p>▶ Probandisch Methylprednisolon-Stoßtherapie</p> <p>▶ Intensivierte symptomatische Therapie</p>
---	---	--