

Kurzfassung eines strukturierten Kommentares

Besonderheiten der Immuntherapie der Multiplen Sklerose in der Schweiz: Update

Dieser Artikel präsentiert eine Kurzversion der kürzlich überarbeiteten Empfehlungen zur Immuntherapie der Multiplen Sklerose. Dabei werden neu zugelassene Medikamente vorgestellt, aber auch neue Sicherheitsaspekte schon 2019 zugelassener und in der Vorversion dieses strukturierten Kommentars an dieser Stelle publizierter Medikamente hervorgehoben.

Dr. med. Christoph Friedli^{a,b}; Prof. Dr. med. Anke Salmen^a; PD Dr. med. Robert Hoepner^a; Dr. med. Lutz Achtnichts^c; PD Dr. med. Sandra Bigi^{d,e}; Prof. Dr. med. Tobias Derfuss^f; Dr. med. Claudio Gobbi^g; Dr. med. Nicole Kamber^a; Prof. Dr. med. Christian P. Kamm^{a,h}; Prof. Dr. med. Dr. phil. Jens Kuhleⁱ; Prof. Dr. med. Patrice Lalive^{j,k}; Stefanie Müller^l, dipl. Ärztin; PD Dr. med. Athina Papadopoulouⁱ; Prof. Dr. med. Caroline Pot^m; Prof. Dr. med. Chiara Zecca^g; Prof. Dr. med. Andrew Chan^a; in Zusammenarbeit mit dem Wissenschaftlichen Beirat der Schweizerischen Multiple Sklerose Gesellschaft (SMSG) und der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG)

^aDepartement für Neurologie, Inselspital, Universitätsspital Bern und Universität Bern, Bern; ^bDepartment of Neurology, Waikato Hospital, Hamilton, New Zealand; ^cDepartement für Neurologie, Kantonsspital Aarau, Aarau; ^dInstitut für Sozial- und Präventivmedizin, Universität Bern, Bern; ^eAbteilung für pädiatrische Neurologie, Departement für Kinderheilkunde, Kinderspital Luzern, Luzern; ^fNeurologische Klinik und Poliklinik und Forschungszentrum für klinische Neuroimmunologie und Neurowissenschaften, Departemente für Medizin, Biomedizin und Klinische Forschung, Universitätsspital Basel, Basel; ^gNeurologia, Neurocentro della Svizzera Italiana, Ospedale Regionale di Lugano, Ente Ospedaliero Cantonale (EOC), Lugano; ^hNeurozentrum, Luzerner Kantonsspital, Luzern; ⁱService de neurologie, Département des neurosciences cliniques, Hôpitaux universitaires de Genève (HUG) et Faculté de médecine, Université de Genève, Genève; ^jService de médecine de laboratoire, Département diagnostique, HUG, Genève; ^kDépartement de pathologie et immunologie, Faculté de médecine, Université de Genève, Genève; ^lDepartement für Neurologie, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen; ^mService de neurologie, Département des neurosciences cliniques, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne

Zusammenfassung

Multiple Sklerose (MS), insbesondere die schubförmige MS (RMS), hat sich in den letzten Jahrzehnten zu einer behandelbaren Krankheit entwickelt und Immuntherapien sind heute in der Lage, den langfristigen Krankheitsverlauf zu beeinflussen. Aufgrund spezifischer regulatorischer Aspekte (teilweise abweichende Zulassungen durch Swissmedic im Vergleich zur Europäischen Arzneimittelagentur [EMA] sowie ein unabhängiges Bewertungsverfahren für die Spezialitätenliste [SL] des Bundesamts für Gesundheit [BAG]) haben wir bereits 2019 eine Konsensempfehlung zu den Besonderheiten der Immuntherapie der MS in der Schweiz herausgegeben. Hier präsentieren wir eine Kurzfassung der kürzlich in englischer Sprache veröffentlichten überarbeiteten Empfehlungen mit Daten zu neu zugelassenen Medikamenten und neuen Sicherheitsaspekten, auch in Bezug auf das Risiko einer COVID-19-Infektion und der Impfung gegen COVID-19. Eine ausführlichere Version dieses Artikels in deutscher Sprache finden Sie auf der Website des Swiss Medical Forum im Online-Appendix des Artikels.

Einleitung

In den letzten Jahren hat die Anzahl der verfügbaren krankheitsmodifizierenden Therapien für MS weiter zugenommen. Die individuelle Auswahl von Medikamenten, selbst in Standardsituationen wie einer Behandlung nach einer klinischen Erstmanifestation, wird daher immer komplexer. Darüber hinaus sind Therapieanpassungen aufgrund von Wirksamkeits- oder Sicherheitsfaktoren schwieriger zu handhaben, da eine Reihe pharmakologischer Faktoren (Wirkmechanismen, Pharmakokinetik, Wechselwirkungen/«Wash-out») und individueller Faktoren (z.B. Alter/«Immoseneszenz», Komorbiditäten, Infektionsrisiko, Schwangerschaft) unter Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses für jeden einzelnen MS-Betroffenen («person with MS» [PwMS]) abgewogen werden müssen. Die unterschiedlichen Bewertungen der Nutzen-Risiko-Profilen spiegeln sich in den Arzneimittelzulassungen wider, die je nach Zulassungsgebiet sehr unterschiedlich ausfallen können. Dies ist für die Schweiz besonders wichtig, da es im Vergleich zu den Nachbarländern (EMA-Zulassungsgebiet) teilweise erhebliche Unter-

schiede bei der Zulassung gibt (z.B. «Erstlinien-» versus «Zweitlinientherapien»). Daher hat eine Gruppe von Autorinnen und Autoren der Schweizerischen Multiple Sklerose Gesellschaft (SMSG) und der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG) bereits 2019 einen Kommentar veröffentlicht [1, 2]. Hier stellen wir in einem Update die neu zugelassenen Medikamente sowie ausgewählte Sicherheitsaspekte bereits 2019 zugelassener Medikamente vor und nehmen Bezug auf das Risiko einer COVID-19-Infektion und der Impfung gegen COVID-19.

Die Artikel in der Rubrik «Richtlinien» geben nicht unbedingt die Ansicht der SMF-Redaktion wieder. Die Inhalte unterstehen der redaktionellen Verantwortung der unterzeichnenden Fachgesellschaft bzw. Arbeitsgruppe; im vorliegenden Artikel handelt es sich um die Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG).

Tabelle 1: Faktoren, die bei Multipler Sklerose auf eine negative Prognose hindeuten (angepasst nach [11–18])

Klinisch	Demographisch	Biochemisch	Bildgebend	Elektrophysiologisch
Hohe Schubrate	Höheres Alter bei Ausbruch der Krankheit	Liquor-spezifische OKB	Anzahl und Volumen der «schwarzen Löcher»*	Pathologische MEP-Veränderungen
Unvollständige Erholung nach Schüben	Männliches Geschlecht	Intrathekale IgM-Synthese	Anzahl, Volumen und Lage der T2-Läsionen	
Anstieg des EDSS-Wertes	Nicht-weiße Ethnizität		Kontrastmittelanreichernde Läsionen	
Efferente Krankheitssymptome/Anzeichen			Anzahl der intrakortikalen Läsionen in der DIR-Sequenz	
Höherer BMI			Geringeres Hirnvolumen (WBV, WM, GM, spinal)	
Längere Krankheitsdauer			Spinale Läsionen bei der Erstdiagnose	
Raucher			Pathologische OCT-Veränderungen	
Keine Immuntherapie				

Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; DIR: Double Inversion Recovery; EDSS: erweiterte Behinderungsstatusskala; GM: graue Substanz; IgM: Immunglobulin M; MEP: motorisch evoziertes Potential; OKB: oligoklonale Banden; OCT: optische Kohärenztomographie; WBV: Gesamthirnvolumen; WM: weisse Substanz; * Schwarze Löcher: T1-hypointense Läsionen als Marker für axonale Schädigung und das Absterben von Nervenzellen.

Methodik

Diese Kurzfassung unseres strukturierten Kommentars basiert auf der kürzlich veröffentlichten englischen Version unseres Artikels [3]. Eine ausführlichere Version dieses Artikels in deutscher Sprache finden Sie auf der Website des Swiss Medical Forum im Online-Appendix des Artikels, dort wird auch die Methodik ausführlich dargestellt. Formal handelt es sich bei diesem Artikel um einen strukturierten Kommentar.

Kommentar zu den unterschiedlichen Krankheitsverläufen und der Aktivität der MS

Pathophysiologisch wird die MS derzeit als Kontinuum mit fokalen, akuten Entzündungsherden diffuser chronischer Entzündung innerhalb des Zentralnervensystems (ZNS) bis hin zu neurodegenerativen/neuroregenerativen Prozessen betrachtet [4, 5]. Das Ausmass der verschiedenen Prozesse kann sowohl inter- und intraindividuell als auch im zeitlichen Verlauf variieren [4]. Aus pathophysiologischer Sicht ist die konzeptionelle Dichotomie von schubförmigen und progredienten Verläufen umstritten, da sich die zugrunde liegenden Mechanismen überschneiden können. Dies kann sich klinisch bereits in Beobachtungen in frühen Stadien der Krankheit widerspiegeln, zum Beispiel der Progression unabhängig von der Schubaktivität («progression independent of relapse activity» [PIRA]) [6]. Bislang gibt es jedoch keine eindeutigen Biomarker, mit denen sich eine progrediente Krankheitsverschlechterung objektiv und genau erfassen lässt – abgesehen von der klinischen Beurteilung anhand der erweiterten Be-

hinderungsstatusskala («Expanded Disability Status Scale» [EDSS]) oder anderen weniger gut etablierten klinischen Messgrößen [7].

Die aktuellen Klassifizierungskriterien berücksichtigen pathophysiologische Aspekte, indem sie Modifikatoren für den zugrunde liegenden Krankheitsverlauf berücksichtigen [8]. Für jede Patientin und jeden Patienten sollten zwei Faktoren bestimmt werden: a) Nachweis einer fokalen Krankheitsaktivität (z.B. Schub oder bildgebende Marker [neue/ sich vergrößernde T2- oder FLAIR-Läsionen und/oder kontrastmittelanreichernde Läsionen in der magnetresonanztomographischen Untersuchung]) und b) Nachweis einer Progression. Die Beurteilung, ob eine Progression vorliegt, bedingt mindestens jährliche neurologische Untersuchungen.

Obwohl die Zulassung mehrerer Medikamente auf dem Grad der MS-Krankheitsaktivität basiert, gibt es derzeit keine einheitliche Definition des Ausmasses der Krankheitsaktivität. Dies spiegelt sich auch in den jeweiligen Arzneimittelinformationen [8] beziehungsweise der SL [9] wider. Darüber hinaus stimmen die Anforderungen an die Krankheitsaktivität in der Arzneimittelinformation und in der SL nicht unbedingt mit den Zulassungsstudien überein. Die Beurteilung, ob ein «hochaktiver» Verlauf vorliegt, hängt folglich von der individuellen Situation ab und ist eine Ermessensentscheidung, die einer Beurteilung des Einzelfalls durch die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt unterliegt [2]. Bei der individuellen Beurteilung sollten neben der klinischen Dynamik der Erkrankung auch die für die Prognose relevanten paraklinischen Parameter berücksichtigt werden (Tab. 1).

Faktoren wie die Auswirkungen der Krankheit auf Beruf, Hobbys, Familienplanung, Lebenssituation usw. sollten bei der Gesamtbeurteilung der Aktivität und des Schweregrads des Krankheitsverlaufs ebenfalls in Betracht gezogen werden. Diese Auffassung steht auch im Einklang mit den Empfehlungen entsprechender europäischer Richtlinien («European Academy of Neurology / European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis» [EAN/ECTRIMS]), die in Abhängigkeit von klinischen, bildgebenden und patientenspezifischen Faktoren hocheffiziente Therapien in einem frühen Stadium des Krankheitsverlaufs in Betracht ziehen [10].

Kommentar zu COVID-19 Auswirkungen von krankheitsmodifizierenden Therapien auf die COVID-19-Infektion

- PwMS, die mit Anti-CD20 behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko eines schweren Verlaufes einer COVID-19-Infektion und auch eine erhöhte Sterblichkeit [19–21].
- Eine MS-Erkrankung per se ist kein Risikofaktor für einen schweren Verlauf einer COVID-19-Infektion, bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren kann es aber zu einer schwer verlaufenden Infektion kommen [22].

Auswirkungen von MS-Therapien auf COVID-Impfstoffe

- Es wurden bislang keine spezifischen Nebenwirkungen der in der Schweiz zugelassenen Impfstoffe bei PwMS beobachtet [23, 24].

- Einige Medikamente (namentlich Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren [S1PRM] und Anti-CD20-Substanzen) können zu einer verminderten humoralen und teils auch zellulären Immunantwort führen [23, 25–28].
- Bezüglich der aktuellen Impfpfehlungen verweisen wir auf die Website des BAG und der SMSG [29, 30].
- Wir empfehlen, dass PwMS unter «stark immunsuppressiven Therapien» (siehe oben) angemessene Sicherheitsmassnahmen (einschliesslich Hygienemassnahmen, Masken, Abstandsregeln) befolgen, und weisen darauf hin, dass Kontaktpersonen dazu beitragen können, PwMS zu schützen, indem sie sich impfen lassen.

Allgemeine Empfehlung für die Impfung gegen Herpes zoster

- Bei PwMS mit Therapien mit einem erhöhten Risiko einer Herpes-zoster-Infektion wird eine Impfung mit Shingrix® (das im Gegensatz zu Zostavax® kein Lebendimpfstoff ist) empfohlen [31].

Kommentar zu einzelnen Medikamenten: Zulassung seit letztem Kommentar von 2019

Im folgenden Abschnitt beschreiben wir die Faktoren, die für Therapeutinnen und Therapeuten in der Schweiz als besonders wichtig erachtet werden. Obwohl einige Sicherheitsaspekte hervorgehoben werden, geben wir keine vollständige Zusammenfassung und verweisen auf die jeweiligen Arzneimittelinformationen [8, 9].

Diroximelfumarat (Vumerity®), Zulassung CH 11/21

Indikation gemäss Schweizer Arzneimittelinformation [8]

«Vumerity® ist für die Behandlung von Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) indiziert, um die Schubhäufigkeit zu reduzieren.»

Indikation gemäss SL [9]

Keine Einschränkung.

Indikation gemäss EMA-Arzneimittelinformation [32]

«Vumerity® ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose indiziert (siehe Abschnitt 5.1). Vumerity® sollte unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Multipler Sklerose erfahrenen Arztes verabreicht werden.»

Kommentar

Überlegungen zur Patientenauswahl: In der Schweiz und im EMA-Raum ist Diroximelfumarat (DRF) als orale Therapie für die schubförmig-remittierende Multiple Sklerose zugelassen. DRF wurde mit dem Ziel entwickelt, die gastrointestinale Verträglichkeit zu verbessern. DRF wird schnell zu Monomethylfumarat (MMF) metabolisiert, das der primäre Metabolit von Dimethylfumarat (DMF, Tecfidera®) ist; daher werden ähnliche Auswirkungen von DRF und DMF auf die Pathophysiologie der MS angenommen [33, 34]. Die Bioäquivalenz der systemischen Exposition (80–125%) im Vergleich zu DMF wurde nachgewiesen [33–35]. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass DRF auf der Grundlage des Nutzen-Risiko-Profiles in der Schweiz als Medikament für die Erstlinientherapie ohne spezifische Aktivitätskriterien eingesetzt werden kann.

Überlegungen zu ausgewählten Sicherheitsaspekten: In klinischen Studien [33, 34] war das DRF-Sicherheitsprofil mit den Erfahrungen aus klinischen Studien mit DMF vergleichbar. Allerdings traten bei PwMS, die mit DRF behandelt wurden, 46% weniger gastrointestinale Nebenwirkungen auf und die Behandlung wurde seltener aufgrund von gastrointestinalen Nebenwirkungen abgebrochen (0,8 vs. 4,8%). Bislang wurden unter DRF keine Fälle von progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) beschrieben; wie bei DMF sollte jedoch eine anhaltende Lymphopenie vermieden werden. Flushes wurden bei 32,8% der Studienpopulation im Vergleich zu 40,6% unter DMF beobachtet [33], waren aber nur selten der Grund für einen Behandlungsabbruch (<1%) [36]. Siehe auch Sicherheitsaspekte zu DMF.

Ofatumumab (Kesimpta®), Zulassung CH 04/21

Indikation gemäss Schweizer Arzneimittelinformation [8]

«Kesimpta® ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver schubförmiger Multipler Sklerose (MS) indiziert.»

Indikation gemäss SL [9]

«Für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver schubförmiger Multipler Sklerose (MS).»

Indikation gemäss EMA-Arzneimittelinformation [32]

«Kesimpta® ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose mit Krankheitsaktivität, definiert durch klinische Befunde oder Bildgebung (siehe Abschnitt 5.1).»

Kommentar

Überlegungen zur Patientenauswahl: In der Schweiz und im EMA-Raum ist Ofatumumab für Patientinnen und Patienten mit schubförmiger MS mit Anzeichen von Krankheitsaktivität zugelassen. Während die Schweizer Zulassung keine Angaben zur Krankheitsaktivität enthält, bezieht sich die EMA-Zulassung auf Abschnitt 5.1 der Fachinformation mit spezifischen und quantifizierten klinischen und magnetresonanztomographischen Kriterien, die auf den Einschlusskriterien der Zulassungsstudien basieren [37]. Damit gibt die Swissmedic-Zulassung den behandelnden Ärztinnen und Ärzten mehr Freiheit bei der Indikationsstellung. In Anbetracht der Studienergebnisse mit Teriflunomid als aktivem Komparator, der individuellen prognostischen Faktoren und der Sicherheitsüberlegungen halten die Autorinnen und Autoren den Einsatz von Ofatumumab als Erst- und Zweitlinientherapie für gerechtfertigt.

Überlegungen zu ausgewählten Sicherheitsaspekten: Ofatumumab ist ein vollständig humaner Anti-CD20-Antikörper (IgG1). Im Vergleich zu Ocrelizumab und Rituximab unterscheidet sich das Epitop, was zu einer vergleichsweise grösseren komplementabhängigen Zytotoxizität (CDC) [38] und in geringerem Masse zu einer antikörperabhängigen zellvermittelten Zytotoxizität («antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity» [ADCC]) führt. Es wird angenommen, dass diese Tatsache im Vergleich zu anderen Anti-CD20-Therapien eine geringere Dosierung ermöglichen könnte [39].

Bislang wurden bei MS keine Fälle von PML gemeldet. Allerdings traten PML-Fälle bei Patientinnen und Patienten auf, die mit Ofatumumab gegen chronische lymphatische Leukämie (Azerra®) behandelt wurden, zwar mit deutlich höheren und intravenös verabreichten Dosen als den für die MS-Behandlung empfohlenen, dafür aber mit einer kürzeren Behandlungsdauer. Zudem muss bei der Umstellung der Immuntherapie auf Ofatumumab das Risiko einer «carry-over» PML in Betracht gezogen werden. Auch während der Behandlung mit Ofatumumab ist eine hohe Wachsamkeit im Hinblick auf die Erkennung von PML geboten. Da es bei Anti-CD20-Antikörpern zu einer Hepatitis-B-Reaktivierung kommen kann, sollten PwMS mit aktiver Hepatitis-B-Erkrankung nicht mit Ofatumumab behandelt werden. Darüber hinaus müssen alle PwMS vor Beginn der Behandlung auf das Hepatitis-B-Virus (HBV) untersucht werden (HBsAg und Anti-HBc) [40]. In Einzelfällen und in Absprache mit einer Hepatologin oder einem Hepatologen kann trotz einer positiven

Hepatitis-B-Serologie eine Behandlung mit einer Anti-CD20-Therapie erwogen werden [41], gegebenenfalls mit einer prophylaktischen antiviralen Therapie.

Wir empfehlen eine Aktualisierung des Impfstatus und eine Bewertung des Differentialblutbildes, der Lymphozyten-Subpopulationen und der Immunglobulinwerte vor dem Beginn einer Anti-CD20-Therapie sowie mindestens alle sechs Monate während der Therapie.

Ozanimod (Zeposia®), Zulassung CH 10/2020

Indikation gemäss Schweizer Arzneimittelinformation [8]

«Zeposia® ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS).»

Indikation gemäss SL [9]

«Behandlung von schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS). Erstverschreibung durch einen Facharzt für Neurologie des Berufsverbands der Schweizer Ärztinnen und Ärzte (FMH).»

Indikation gemäss EMA-Arzneimittelinformation [32]

«Zeposia® ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit entzündlicher Krankheitsaktivität, die durch klinische Befunde oder bildgebende Verfahren nachgewiesen wird.»

Kommentar

Überlegungen zur Patientenauswahl: Die EMA verlangt Anzeichen von Krankheitsaktivität (klinisch oder im Magnetresonanztomogramm [MRT]), während die Zulassung von Swissmedic dieses Kriterium nicht erwähnt. In Anbetracht der Studiendaten [42, 43] mit dem aktiven Komparator Interferon-beta 1a intramuskulär, der individuellen prognostischen Faktoren und der Sicherheitsüberlegungen halten die Autorinnen und Autoren den Einsatz von Ozanimod als Erst- und Zweitlinientherapie für gerechtfertigt.

Überlegungen zu ausgewählten Sicherheitsaspekten: Ozanimod ist ein selektiver S1PRM von S1PR1 und S1PR5 [44].

Bei PwMS, die mit Ozanimod behandelt wurden, wurde bisher ein PML-Fall beschrieben [45]. Nach dem Absetzen sollte die Möglichkeit einer klinischen Verschlechterung mit Rebound-Effekt, wie er für Fingolimod beobachtet wurde, in Betracht gezogen werden, obwohl dies nach dem Absetzen von Ozani-

mod noch nicht berichtet wurde. Erste Daten einer kleinen Kohorte zeigen nach dem Absetzen von Ozanimod Schübe bei 2,3% der PwMS, die als leicht oder mittelschwer eingestuft wurden [46]. Unklar ist, ob unterschiedliche pharmakodynamische oder -kinetische Eigenschaften (z.B. Metaboliten mit einer vergleichsweise langen Halbwertszeit) das Rebound-Risiko beeinflussen.

Ponesimod (Ponvory®), Zulassung CH 11/21

Indikation gemäss Schweizer Arzneimittelinformation [8]

«Ponvory® ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, die durch klinische oder bildgebende Merkmale definiert ist.»

Indikation gemäss SL [9]

Befristete Limitation bis 31.12.2024: «Behandlung von schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS). Erstverschreibung durch einen Facharzt für Neurologie des Berufsverbands der Schweizer Ärztinnen und Ärzte (FMH).»

Indikation gemäss EMA-Arzneimittelinformation [32]

«Ponvory® ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose mit aktiver Erkrankung, die durch klinische oder bildgebende Merkmale definiert ist.»

Kommentar

Überlegungen zur Patientenauswahl: Ponesimod ist in der Schweiz nur für Patientinnen und Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose zugelassen, während es im EMA-Gebiet für schubförmige Formen zugelassen ist. Sowohl in der Schweiz als auch im EMA-Raum sind Anzeichen einer aktiven Erkrankung erforderlich, die durch klinische oder bildgebende Merkmale definiert sind. In einer Phase-III-Studie zeigte Ponesimod Wirkung bei Fatigue als sekundärem Ergebnisparameter [47]. Die verwendete Fatigue-Skala ist jedoch neu, sodass die klinische Wirkung noch validiert werden muss. In Anbetracht der Daten mit dem aktiven Komparator Teriflunomid, der individuellen prognostischen Faktoren und der Sicherheitserwägungen ist der Einsatz von Ponesimod sowohl als Erst- als auch als Zweitlinientherapie unserer Ansicht nach gerechtfertigt.

Überlegungen zu ausgewählten Sicherheitsaspekten: Ponesimod ist ein S1PRM mit hoher Spezifität für S1PR1. Es ist jedoch derzeit noch unklar, ob dies spezifische klinische Auswirkungen hat. Bislang wurden in Phase-III-Studien mit Ponesimod während 108 Wochen keine Fälle von PML gemeldet.

Nach dem Absetzen dieser Therapie muss die Möglichkeit einer erhöhten Krankheitsaktivität (Rebound) in Betracht gezogen werden, wie bei anderen S1PRM und angesichts der kurzen Halbwertszeit von Ponesimod, obwohl keine Daten zu diesem Phänomen bei Ponesimod vorliegen.

Siponimod (Mayzent®), Zulassung CH 01/2021

Indikation gemäss Schweizer Arzneimittelinformation [8]

«Mayzent® wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit sekundär-progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit entzündlicher Krankheitsaktivität angewendet, die durch klinische Schübe oder bildgebende Verfahren nachgewiesen wird.»

Indikation gemäss SL [9]

«Mayzent® wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit sekundär-progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit entzündlicher Krankheitsaktivität angewendet, die durch klinische Schübe oder bildgebende Verfahren nachgewiesen wird.»

Indikation gemäss EMA-Arzneimittelinformation [32]

«Mayzent® ist indiziert für die Behandlung von Erwachsenen mit sekundär-progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität, die durch Schübe oder bildgebende Anzeichen einer entzündlichen Aktivität nachgewiesen wird (siehe Abschnitt 5.1).»

Kommentar

Überlegungen zur Patientenauswahl: Im Gegensatz zu anderen S1PRM ist Siponimod für sekundär-progrediente MS (SPMS) zugelassen – einen Phänotyp, für den nur wenige therapeutische Alternativen existieren. Sowohl in der Arzneimittelinformation [8] als auch in der SL [9] wurde die Indikation für eine Therapie mit Siponimod als SPMS mit entzündlicher Krankheitsaktivität definiert, die durch klinische Befunde oder Bildgebung nachgewiesen wurde. Im EMA-Raum verweist der Zulassungstext auf Abschnitt 5.1, der sich auf die Zulassungsstudie [48] bezieht. Unserer Meinung nach kann eine Therapie mit Siponi-

mod in Einzelfällen mit geeigneten prognostischen Faktoren (z.B. bei jüngeren Patientinnen und Patienten mit raschem und kurzlichem Fortschreiten der Erkrankung) in Betracht gezogen werden, entsprechend den jüngsten Empfehlungen vonECTRIMS/EAN [10]. Allerdings handelt es sich hierbei offiziell um eine Off-Label-Indikation mit entsprechenden medizinisch-rechtlichen Aspekten sowie Aspekten, die sich auf die Kostenübernahme beziehen. Wir schlagen eine enge Zusammenarbeit mit einem spezialisierten Zentrum vor.

Überlegungen zu ausgewählten Sicherheitsaspekten: Siponimod ist ein selektiver S1PRM für S1PR1 und S1PR5 [48].

Bei Siponimod muss vor der Einleitung dieser Therapie eine Genotypisierung für das hepatische Cytochrom-P450-Metabolisierungssystem CYP2C9 durchgeführt werden, da je nach Genotyp eine Behandlung wegen Akkumulation des Arzneimittels kontraindiziert sein kann oder in einer reduzierten Dosis erfolgen muss [8].

In der EXPAND-Studie [48] war bei PwMS mit Siponimod das Basalzellkarzinom die häufigste Neoplasie, es gab jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich zur Placebogruppe. Eine dermatologische Untersuchung vor Therapiebeginn und während der Behandlung ist angesichts des fortgeschrittenen Alters dieser Patientengruppe ratsam. Es liegen keine Daten über die mögliche Rebound-Aktivität durch das Absetzen

von Siponimod vor. Bei mit Siponimod behandelten Patientinnen und Patienten könnte ein leicht erhöhtes Risiko für Krampfanfälle bestehen [48], wie es auch schon bei einer Therapie mit Fingolimod in einer pädiatrischen MS-Studie beobachtet wurde [49], was auf einen möglichen Klasseneffekt der S1PRM hindeuten könnte.

Überlegungen zu ausgewählten Sicherheitsaspekten für neu zugelassene S1PRM

In Tabelle 2 heben wir ausgewählte Sicherheitsaspekte und Unterschiede zwischen den neu zugelassenen S1PRM hervor.

Medikamente, die bereits vor 2019 zugelassen wurden

Hier gehen wir kurz auf neue Aspekte der vor 2019 zugelassenen Medikamente ein. Detailliertere Informationen finden Sie in der ausführlichen Version unseres Artikels auf der Website des Swiss Medical Forum im Online-Appendix des Artikels.

Alemtuzumab (Lemtrada®)

– Die im Vergleich zu den Zulassungsstudien [51, 52] restriktivere Indikation des Medikaments resultiert aus dem Auftreten relativ seltener, aber potentiell schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen in der Pharmakovigilanz nach der Markteinführung [53], unter anderem einem erhöhten Risiko für (hämorrhagische)

Schlaganfälle, Dissektionen der Halsschlagader und Herzinfarkte in zeitlichem Zusammenhang mit der letzten Infusion (<30 Tage).

- Nach Ansicht der Autorinnen und Autoren sollte Alemtuzumab als Reservemedikament nach sorgfältiger Beurteilung eingesetzt werden, idealerweise in Zusammenarbeit mit einem spezialisierten Zentrum.
- Die Indikationsstellung und Durchführung der Therapie mit Alemtuzumab sollten in einem neurologischen Zentrum erfolgen, das über ein multidisziplinäres Team zur Behandlung potentiell lebensbedrohlicher Komplikationen und über ausreichende Expertise in der Behandlung von MS verfügt.

Cladribin (Mavenclad®)

– Vor Beginn der Behandlung mit Cladribin muss ein besonderes Augenmerk auf mögliche Lebererkrankungen und frühere arzneimittelbedingte Leberschäden gelegt werden und eine regelmässige Überwachung der Leberenzyme wird empfohlen.

Dimethylfumarat (Tecfidera®)

– PML-Fälle bei PwMS behandelt mit DMF mit leichter Lymphopenie (unterhalb des unteren Normbereiches, aber $\geq 0,8 \times 10^9/l$) wurden beschrieben [32].

– Das PML-Risiko bei DMF-behandelten PwMS wird ab August 2020 auf 0,02 pro 1000 Patientinnen und Patienten mit einer

Tabelle 2: Sicherheitsaspekte und Unterschiede zwischen den neu zugelassenen S1PRM

Substanz	Ozanimod [42, 43]	Ponesimod [47]	Siponimod [48]
Mittlerer und maximaler Rückgang der ALC [8, 50]	Ca. 60% und bis zu 68%	Ca. 60% und bis zu 70%	Ca. 65% und bis zu 70%
Zeit bis zur Erholung der ALC [50]	1–3 Monate	7 Tage	7–10 Tage
VZV-Impfung	Bei allen VZV-seronegativen Patientinnen und Patienten	Bei allen VZV-seronegativen Patientinnen und Patienten	Bei allen VZV-seronegativen Patientinnen und Patienten
Screening auf Makulaödeme	Bei Patientinnen und Patienten mit Risikofaktoren*	Bei allen Patientinnen und Patienten	Bei Patientinnen und Patienten mit Risikofaktoren*
EKG-Überwachung [8]**	Bei Patientinnen und Patienten mit bestimmten Herzerkrankungen	Bei Patientinnen und Patienten mit bestimmten Herzerkrankungen	Bei Patientinnen und Patienten mit bestimmten Herzerkrankungen
Dosistitration	7 Tage	14 Tage	6 Tage
Dermatologische Kontrolluntersuchungen***	Vor Therapiebeginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung	Vor Therapiebeginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung	Vor Therapiebeginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung
FEV ₁ -Messung	Bei Atemwegssymptomen	Bei Atemwegssymptomen	Bei Atemwegssymptomen

* Diabetes mellitus, Uveitis oder Netzhauterkrankung

** Alle Patientinnen und Patienten benötigen vor Therapiebeginn ein EKG.

*** Siehe auch Abschnitt «Überlegungen zu ausgewählten Sicherheitsaspekten von Siponimod».

Abkürzungen: ALC: absolute Lymphozytenzahl; EKG: Elektrokardiogramm; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 s; VZV: Varizella-Zoster-Virus; S1PRM: Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator.

Inzidenzrate von 1,02 pro 100 000 Patientenjahre geschätzt [54].

- Als Risikofaktoren wurden eine anhaltende Lymphopenie (<0,5 G/l über >6 Monate) und ein fortgeschrittenes Alter (berechnet ab >54 Jahren) angeführt [55].
- In einem Update der Schweizer Arzneimittelinformation wurden schwere Fälle von Herpes zoster, einschliesslich disseminierten Herpes zoster, Zoster ophthalmicus, Zoster-Meningoenzephalitis und Meningomyelitis als seltene unerwünschte Ereignisse genannt [8].
- Wir empfehlen eine hohe klinische Wachsamkeit in Bezug auf PML, insbesondere bei älteren PwMS mit Lymphopenie, sowie die Konsultation eines spezialisierten Zentrums.
- Im Juni 2022 hat Swissmedic die Indikation von Tecfidera® auf die Behandlung von pädiatrischen PwMS im Alter von 13 Jahren und älter erweitert.

Fingolimod (Gilenya®)

- Die EMA hat Empfehlungen zur Minimierung der Risiken einer arzneimittelinduzierten Leberschädigung («drug-induced injury» [DILI]) veröffentlicht [32], nachdem Fälle von akutem Leberversagen nach der Behandlung mit Fingolimod (FTY) aufgetreten waren.
- Erhöhte Leberparameter treten bei 2–25% der PwMS auf, insbesondere bei älteren männlichen PwMS [41].
- Es wird empfohlen, die Leberfunktion (einschliesslich Bilirubin) vor Beginn der Therapie und nach 1, 3, 6, 9 und 12 Monaten der Therapie (danach in regelmässigen Abständen) sowie bis zu 2 Monate nach Beendigung der Therapie mit FTY zu untersuchen.
- Das Gesamtrisiko einer PML unter FTY-Therapie wird auf etwa 1,86/10 000 PwMS geschätzt, während die geschätzte Inzidenzrate der FTY-assoziierten PML bei 5,88/100 000 Patientenjahre liegt [56]. Das PML-Risiko unter FTY könnte von der Behandlungsdauer und dem Alter zu Beginn der Therapie abhängen [45].
- Einige Zentren in der Schweiz führen eine Lumbalpunktion durch, um das Vorhandensein von John-Cunningham-Polyomavirus-(JCPyV-)DNA vor der Umstellung von FTY auf andere hochwirksame Therapien auszuschliessen, obwohl es in der Schweiz insgesamt keinen Konsens über diese Vorgehensweise gibt [1, 2].
- Bei Absetzen von FTY sollte eine mögliche erhebliche Verschlechterung der Krankheit (Rebound-Effekt) bedacht werden, vor allem bei einem Krankheitsbeginn in jünge-

rem Alter, bei anfänglich hochaktiver Krankheit, bei vorheriger Behandlung mit Natalizumab und bei Auftreten einer Lymphopenie <0,3 G/l in den ersten drei Monaten der Behandlung [57–59].

Natalizumab (Tysabri®) intravenös und subkutan

- Die globale Inzidenz von PML bei mit Natalizumab behandelten PwMS mit Standard-Dosierungsintervall («standard-interval dosing» [SID]) lag im Februar 2021 bei 3,86/1000 PwMS, und es gab weltweit 853 bestätigte PML-Fälle (davon 850 bei PwMS) [60].
- In der Schweizer Arzneimittelinformation [8] wird für JCPyV-negative Patientinnen und Patienten nicht mehr eine «hochaktive», sondern lediglich eine «aktive» Form gefordert, allerdings ohne Änderung der Indikation in der SL [9].
- Bei hochaktiven JCPyV-negativen PwMS sollten regelmässig Antikörpertests durchgeführt werden (bezüglich des Intervalls herrscht kein Konsens zwischen den verschiedenen Zentren in der Schweiz).
- Unserer Meinung nach erfordert eine grössere Freiheit bei der Indikationsstellung in der Schweiz auch eine hohe klinische Wachsamkeit bei JCPyV-negativen PwMS sowie eine enge Interaktion zwischen Neurologinnen und Neurologen der verschiedenen Versorgungsebenen.
- Neu besteht auch die Möglichkeit einer subkutanen Gabe [61, 62]. Hierbei ist zu beachten, dass die subkutane Therapie von einer Ärztin oder einem Arzt überwacht werden muss und nicht zuhause durchgeführt werden darf (zumindest während der ersten sechs Injektionen).
- Zur Verringerung des PML-Risikos wird das verlängerte Dosierungsintervall («extended-interval dosing» [EID]) diskutiert [63–66].
- Der Abschnitt «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» der Schweizer Arzneimittelinformation [8] wurde angepasst: «Im Vergleich zum zugelassenen Dosierungsintervall wird für Patienten mit Anti-JCV-positivem Antikörperstatus ein längeres TYSABRI-Dosierungsintervall (im Durchschnitt etwa 6 Wochen) empfohlen, um das PML-Risiko zu senken.» EID ist in der Schweiz eine Off-Label-Therapie.

Ocrelizumab (Ocrevus®)

- Im Jahr 2021 wurde ein Fallbericht über einen 78-jährigen PPMS-Patienten mit Lymphopenie veröffentlicht, der sich einer Ocrelizumab-Therapie unterzog und ohne vorherige Therapie an PML verstarb [70].

Dieser Fall unterstreicht die Notwendigkeit einer kritischen Indikationsstellung, insbesondere bei älteren, «immunosensenzenten» PwMS, idealerweise in Zusammenarbeit mit spezialisierten Zentren [1, 2].

Teriflunomid (Aubagio®)

- Teriflunomid wurde für die Behandlung von pädiatrischen PwMS ab zehn Jahren zugelassen.
- In der Phase-III-Studie wurde [49] zwar kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf den primären Endpunkt der bestätigten klinischen Schübe beobachtet, aber es kam zu einer Verringerung neuer/sich vergrösserender oder kontrastmittelanreichernder Läsionen im MRT. Hierbei kam es in der Placebogruppe häufiger als erwartet zu einem vorzeitigen Wechsel in die offene Verlängerungsstudie (OLE) aufgrund einer hohen Aktivität im MRT, was unter anderem die fehlende statistische Signifikanz erklären könnte.
- Unerwünschte Wirkungen traten in beiden Gruppen häufig auf (Teriflunomidgruppe 88%, Placebogruppe 82%), und schwere Nebenwirkungen wurden in beiden Gruppen beobachtet (11 %). Auf die Phase-III-Studie TERIKIDS folgt derzeit die Langzeit-Beobachtungsstudie über 96 Wochen.

Kommentar: generische krankheitsmodifizierende Therapien und Off-Label-Behandlung mit Rituximab

- Seit 2021 gibt es in der Schweiz generische krankheitsmodifizierende Therapien für die Behandlung von MS.
- Einige Autorinnen und Autoren empfehlen derzeit nicht, PwMS auf ein bioäquivalentes Generikum umzustellen, wenn die Patientinnen und Patienten stabil sind und unter der Originalsubstanz keine Nebenwirkungen auftreten. Allerdings besteht derzeit unter den Zentren kein Konsens. Eine initiale Behandlung mit dem bioäquivalenten Produkt kann jedoch grundsätzlich in Betracht gezogen werden.
- Rituximab wird häufig als Off-Label-Therapie eingesetzt, obwohl keine grösseren Studien hierfür vorliegen [67, 68].
- Nach Ansicht der Autorinnen und Autoren sollte die Off-Label-Therapie mit Rituximab aufgrund zugelassener Alternativen bei PwMS mit stabilem Krankheitsverlauf nur dann unter einem adäquaten Sicherheitsstandard fortgesetzt werden, wenn die Patientinnen und Patienten diese Therapie über einen längeren Zeitraum erhalten haben und wenn keine relevanten Neben-

Tabelle 3: Die MS-Therapielandschaft in der Schweiz im Jahr 2022

		RRMS	RMS	SPMS	PPMS
Hochaktive* Formen	Erstlinientherapie	Cladribin Natalizumab			
	Zweitlinien- [8] / Drittlinientherapie [11]	Alemtuzumab			
Aktive* Formen	Erstlinientherapie	Natalizumab**	Interferon-beta 1b	Interferon-beta 1b****	
		Ocrelizumab	Ocrelizumab	Ocrelizumab	
		Ofatumumab	Ofatumumab	Rituximab***	
		Ponesimod		Siponimod	
		Rituximab***			
Bezeichnung ohne Angabe der Aktivität	Erstlinientherapie	Beta-Interferone			Ocrelizumab
		Dimethylfumarat			
		Diroximelfumarat			
		Fingolimod			
		Glatirameracetat			
		Ozanimod			

Alphabetische Reihenfolge, gemäss Zulassungstext [8, 9], Details siehe oben.

* Es gibt keine allgemeine Definition der Begriffe «aktiv» und «hochaktiv», siehe Details oben.

** Nur für JCPyV-negative Patientinnen und Patienten.

*** Off-label.

**** Langzeitdaten sprechen nicht für den Einsatz von Interferonen bei aktiver SPMS [69].

Abkürzungen: JCPyV: John-Cunningham-Polyoma-Virus; PPMS: primär-progrediente Multiple Sklerose; RMS: schubförmige Multiple Sklerose; RRMS: schubförmig remittierende Multiple Sklerose; SPMS: sekundär-progrediente Multiple Sklerose.

wirkungen und keine Sicherheitsbedenken vorliegen.

- Darüber hinaus sollte die Therapie mit Rituximab bei PwMS in Zusammenarbeit mit einem spezialisierten Zentrum durchgeführt werden; sie erfordert zudem eine individuelle Zusage der Kostenübernahme.

Kommentar zu Schwangerschaft und Stillzeit bei PwMS

- Zahlreiche krankheitsmodifizierende Immuntherapien sind während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert und einige Substanzen unterliegen Einschränkungen für männliche PwMS.
- Daher sollte bei der Wahl der Immuntherapie immer auch die Familienplanung berücksichtigt werden.
- In Ausnahmefällen kann für bestimmte Substanzen die Fortsetzung der Immuntherapie während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden unter Abwägung des Nutzen-Risiko-Profiles und einer engen interdisziplinären Zusammenarbeit. Derzeit wird ein Update zu Immuntherapien bei MS mit Schwerpunkt auf Familienplanung, Schwangerschaft und Stillzeit vorbereitet (Graber, Pot, Chan).

Fazit

Die krankheitsmodifizierende Therapie der MS wird mit dem immer breiter werdenden Arsenal an verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten erfolgreicher, aber auch anspruchsvoller in der differenzierten Indikationsstellung und Überwachung. Tabelle 3 liefert einen Überblick über die MS-Therapielandschaft in der Schweiz im Jahr 2022.

Die Autorinnen und Autoren werden die nationalen Entwicklungen weiterhin regelmässig kommentieren. Wir regen aber auch eine vertiefte Diskussion über eine optimale Versorgungsstruktur an, die allen Anforderungen der zunehmend spezialisierten Therapieformen gerecht wird und idealerweise Neurologinnen und Neurologen aller Versorgungsebenen einbezieht.

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Andrew Chan
Departement für Neurologie
Inselspital
Universitätsspital Bern und Universität Bern
Freiburgerstrasse 20
CH-3010 Bern
Andrew.Chan[at]insel.ch

Verdankung

Wir danken der SMSG für die Unterstützung bei der Vorbereitung dieses Kommentars durch Übersetzung und administrativen Support.

Funding Statement

Diese Forschungsarbeit erhielt keine externe Finanzierung. Zuschüsse und/oder Honorare von der Schweizerischen Multiple Sklerose Gesellschaft ohne Zusammenhang mit dieser Arbeit gingen an: A. Salmen, R. Hoepner, S. Bigi, C. P. Kamm, J. Kuhle, A. Papadopoulou, C. Pot; Zuschüsse von der Europäischen Union melden: T. Derfuss, A. Chan; Unterstützung vom Schweizerischen Nationalfonds bekamen: T. Derfuss, J. Kuhle (Projektnummer: 320030_189140/1), A. Papadopoulou (Projektnummer: P300PB_174480) und A. Chan; Unterstützung von der Universität Basel ging an J. Kuhle, A. Papadopoulou (ebenfalls vom Universitätsspital Basel), von der Progressive MS Alliance an J. Kuhle, von der Baasch Medicus Foundation an A. Salmen und von der «Stiftung zur Förderung der gastroenterologischen und allgemeinen klinischen Forschung sowie der medizinischen Bildauswertung» an A. Papadopoulou.

Conflict of Interest Statement

C. Friedli erhielt Referentenhonorare und/oder Reisekostenerstattungen für Aktivitäten im Zusammenhang mit Biogen, Sanofi Genzyme, Novartis und Merck sowie Forschungsunterstützung von Chiesi. A. Salmen erhielt Referentenhonorare und/oder Reisekostenerstattungen für Aktivitäten im Zusammenhang mit Bristol Myers Squibb, CSL Behring, Novartis und Roche. Sie ist Mitglied der Redaktionsleitung von Frontiers in Neurology – Multiple Sclerosis and Neuroimmunology. R. Hoepner erhielt Honorare als Referent/Berater von Merck, Novartis, Roche, Biogen, Alexion, Sanofi, Janssen, Bristol-Myers Squibb und Almirall. In den letzten 5 Jahren erhielt er Forschungsunterstützung von Roche, Merck, Sanofi, Biogen, Chiesi und Bristol-Myers Squibb. Er ist ausserdem Mitherausgeber des Journal of Central Nervous System Disease. L. Achtnichts gibt keine Interessenskonflikte an, die sich auf die vorliegende Arbeit

beziehen. S. Bigi erhielt Forschungsunterstützung von Novartis, Sanofi Genzyme und Roche. T. Derfuss erhielt Honorare für seine Tätigkeit als Referent bzw. Arbeit im Vorstand von Actelion (Janssen/J&J), Alexion, Biogen, Celgene (BMS), Genzyme, Merck KGaA (Darmstadt, Deutschland), Novartis und Roche, alle für Krankenhausforschungsfonds. Er erhielt Forschungsunterstützung von Alexion, Biogen und Roche und Swiss Life. Er ist Mitglied des Redaktionsausschusses von Plos One und Vorstandsmitglied von ECTRIMS. C. Gobbi: Der Arbeitgeber, das Departement für Neurologie des Regionalspitals Lugano (EOC), Lugano, Schweiz, erhält finanzielle Unterstützung für CGs Vortrags-, Ausbildungs- und Forschungstätigkeit oder Reisekostenzuschüsse von Abbvie, Almirall, Biogen Idec, Celgene, Sanofi, Merck, Novartis, Teva Pharma und Roche. N. Kamber erhielt Reisekostenzuschüsse und/oder Referentenhonorare und war in Beratungsgremien für Alexion, Biogen, Merck, Sanofi Genzyme und Roche tätig, sie erhielt ausserdem Forschungsunterstützung von Biogen. C. P. Kamm erhielt Honorare für Vorträge sowie Forschungsunterstützung von Biogen, Novartis, Almirall, Teva, Merck, Sanofi Genzyme, Roche, Eli Lilly, Janssen und Celgene. J. Kuhle erhielt Referentenhonorare, Forschungsunterstützung und Reisekostenzuschüsse und/oder war in Beratungsgremien von Bayer, Biogen, Bristol Myers Squibb, Celgene, Merck, Novartis, Octave Bioscience, Roche und Sanofi tätig. P. Lalive erhielt Honorare für Vorträge und/oder Reisekostenzuschüsse von Biogen, Merck, Novartis und Roche; Beraterhonorare von Biogen, GeNeuro, Merck, Novartis und Roche sowie Forschungsunterstützung von Biogen, Merck und Novartis. S. Müller erhielt Reisekostenerstat-

tungen und/oder Honorare als Referent/Berater von Almirall, Alexion, Bayer, Biogen, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Genzyme, Merck-Serono, Teva, Novartis und Roche. A. Papadopoulou erhielt ein Referentenhonorar von Sanofi-Genzyme und Reisekostenzuschüsse von Bayer AG, Teva, Lilly und F. Hoffmann-La Roche. C. Pot erhielt Honorare als Referentin/Beraterin von Merck, Novartis, Roche, Biogen und Sanofi. C. Zecca: Der Arbeitgeber, das Departement für Neurologie des Regionalspitals Lugano (EOC), Lugano, Schweiz, erhält finanzielle Unterstützung für CZs Vortrags-, Ausbildungs- und Forschungstätigkeit oder Reisekostenzuschüsse von Abbvie, Almirall, Biogen Idec, Celgene, Sanofi, Merck, Novartis, Teva Pharma und Roche. A. Chan erhielt Honorare für seine Referenten-/Beiratstätigkeit von Actelion (Janssen/J&J), Alexion, Almirall, Bayer, Biogen, Celgene (BMS), Genzyme, Merck KGaA (Darmstadt, Deutschland), Novartis, Roche und Teva, alle für Krankenhausforschungsfonds. Er erhielt Forschungsunterstützung von Biogen, Genzyme und UCB. Er ist Mitherausgeber des European Journal of Neurology, Mitglied des Redaktionsausschusses für Clinical and Translational Neuroscience und Themenredakteur für das Journal of International Medical Research. Potentielle Interessenkonflikte aller Mitglieder der Autorengruppe wurden von der SMSG gemäss ihren Standards geprüft.

Author Contributions

Konzeptualisierung: A.C., A.S. und C.F.; Methodik: A.C., A.S. und C.F.; Software: nicht zutreffend; Validierung: nicht zutreffend; formale Analyse: A.C. und C.F.; Unter-

suchung: A.C. und C.F.; Ressourcen: A.C. und C.F.; Datenkuratierung: A.C. und C.F.; Erstellung des schriftlichen Originalentwurfs: A.C. und C.F.; Formulierung, Überprüfung und Bearbeitung: C.F., A.S., R.H., L.A., S.B., T.D., C.G., N.K., C.K., J.K., P.L., S.M, A.P., C.P., C.Z. und A.C.; Visualisierung: A.C. und C.F.; Aufsicht: A.C.; Projektverwaltung: A.C. Alle Autorinnen und Autoren haben die veröffentlichte Fassung des Manuskripts gelesen und sind damit einverstanden.



Literatur

Die vollständige Literaturliste und den Online-Appendix finden Sie online unter: <https://smf.swisshealthweb.ch/de/article/doi/smf.2024.1320596332>.