

Aktualisierung der S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose¹

¹ Hemmer B, et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien; abgerufen am 17.05.2021

DGN-Leitlinie kompakt – ausgewählte Neuerungen zu Immuntherapie

- Schubförmige MS – Einteilung der Immuntherapien in drei Wirksamkeitskategorien in Abhängigkeit der beobachteten Schubratenreduktion (löst das alte Stufenschema ab)
- Progrediente MS – konkrete Empfehlungen zum Einsatz der Immuntherapien
- Empfehlungen zur Immuntherapie in bestimmten Situationen: 1) Therapiebeginn, 2) Therapiewechsel und 3) Absetzen-/Pausieren der Therapie
- Empfehlungen zur Immuntherapie bei älteren Patienten
- Konkrete Empfehlungen zur Immuntherapie bei Kinderwunsch sowie während der Schwangerschaft und Stillzeit

Einleitung

In den letzten Jahren wurden eine Vielzahl neuer Erkenntnisse zu den Therapiemöglichkeiten der Multiplen Sklerose (MS) gewonnen. Um den Betroffenen weiterhin die bestmögliche Versorgung auf dem aktuellen Stand des Wissens zu kommen zu lassen, wurde die S2e-Leitlinie aus dem Jahr 2012 aktualisiert und von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) neu herausgegeben. Die aktuelle S2k-Leitlinie gibt Diagnose- und Therapieempfehlungen für die MS sowie für die als eigene Entität anerkannten Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen. Im Folgenden werden ausgewählte Neuerungen bezüglich der Therapieempfehlungen bei MS zusammengefasst.



Zusammenfassung ausgewählter Neuerungen

Immuntherapie der schubförmigen MS (Empfehlungen A20–25, 28, 29, 32, 33)

Aufgrund der Vielzahl an zugelassenen Immuntherapeutika ist eine an das individuelle Risikoprofil angepasste Immuntherapie möglich (Treat-to-Target-Strategie).

Bei Patienten mit klinisch-isoliertem Syndrom (KIS) oder schubförmiger MS sollte eine Immuntherapie begonnen werden. Bei einem milden Verlauf kann unter engmaschiger Kontrolle ein Zuwarten ohne Immuntherapie erwogen werden.

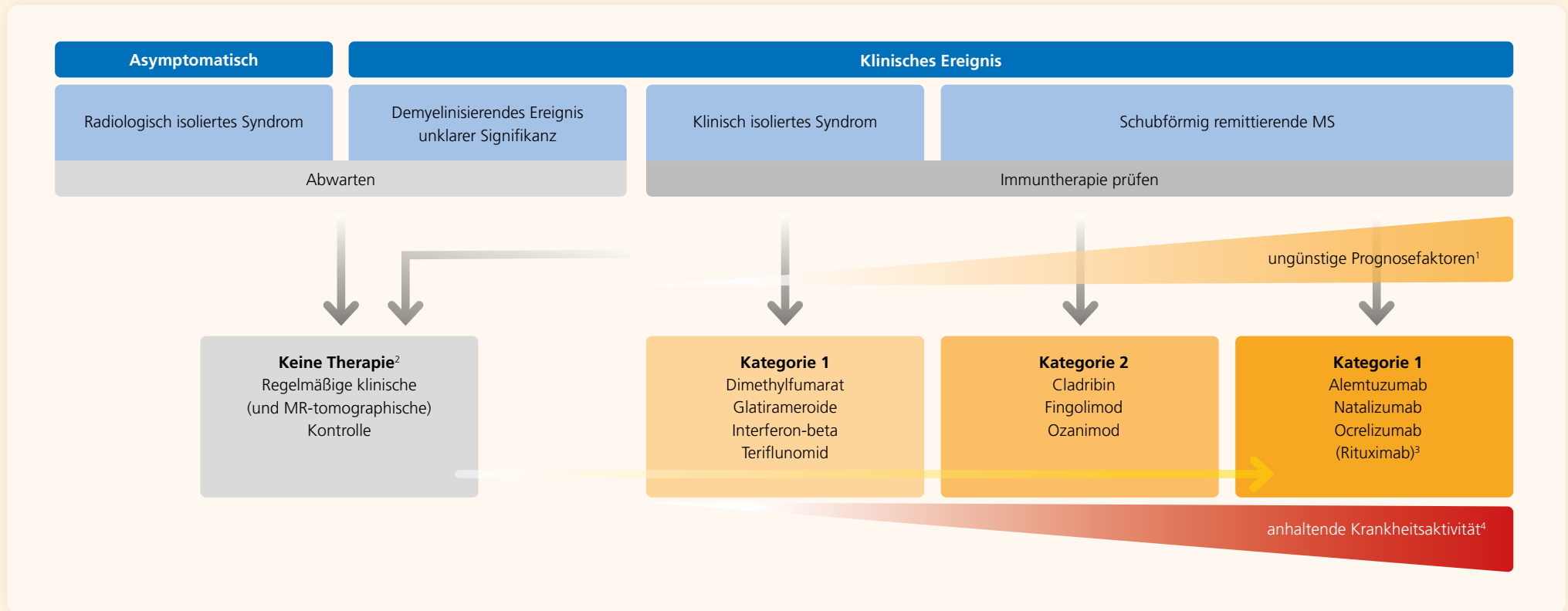
Unbehandelten Patienten mit schubförmig-remittierender MS (RRMS) sollte in Abhängigkeit von Krankheitsaktivität und -verlauf eine Immuntherapie angeboten werden.

Einteilung der Immuntherapeutika in drei Wirksamkeitskategorien in Abhängigkeit der beobachteten Schubratenreduktion, wobei die Wirksamkeitskategorien keine feste Zuordnung zu einer Therapiesequenz bedeuten:

- **Wirksamkeitskategorie 1** (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Placebo von 30–50 %):
 - Beta-Interferone einschließlich Peg-Interferon, Dimethylfumarat, Glatirameroide, Teriflunomid
 - Wegen der geringeren Langzeitsicherheitsrisiken, insbesondere für die Substanzen Beta-Interferone und Glatirameroide, sollten zu Beginn der Erkrankung, Wirkstoffe der Wirksamkeitskategorie 1 eingesetzt werden, wenn kein hochaktiver Verlauf vorliegt.
- **Wirksamkeitskategorie 2** (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Placebo von 50–60 %):
 - Cladribin, Fingolimod, Ozanimod
 - Einsatz bei Therapie-naiven Patienten, wenn wahrscheinlich ein hochaktiver Verlauf vorliegt oder bei Krankheitsaktivität trotz Therapie mit einem Präparat aus der Wirksamkeitskategorie 1
- **Wirksamkeitskategorie 3** (Reduktion der Schubrate um > 60 % im Vergleich zu Placebo oder > 40 % im Vergleich zu Substanzen der Kategorie 1):
 - Alemtuzumab, CD20-Antikörper (Ocrelizumab und Rituximab [Off-Label]), Natalizumab
 - Einsatz bei Therapie-naiven Patienten, wenn wahrscheinlich ein hochaktiver Verlauf vorliegt oder bei Krankheitsaktivität trotz Therapie mit einem Präparat aus der Wirksamkeitskategorie 1

Ein Überblick zum empfohlenen Therapiealgorithmus bei Ersteinstellung bzw. Eskalation gibt Abbildung 1.

Abbildung 1: Überblick zum empfohlenen Therapiealgorithmus bei Ersteinstellung bzw. Eskalation der schubförmigen MS; modifiziert nach [1].



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

¹ Junges Lebensalter und/oder (u./o.) polysymptomatischer Beginn u./o. schlechte Rückbildung des Schubs u./o. hohe Läsionslast u./o. spinale/infratentorielle Läsionen u./o. quantitative intrathekale Immunglobulin synthese (IgG und IgM) stellen Argumente für das Einleiten einer Immuntherapie nach dem ersten Schub dar. Therapie-naïve Patienten sind als wahrscheinlich hochaktiv einzustufen, wenn ein Schub zu einem schweren alltagsrelevanten Defizit nach Ausschöpfen der Schubtherapie geführt hat u./o. bei schlechter Erholung von den ersten beiden Schüben u./o. bei hoher Schubfrequenz (≥ 3 in den ersten 2 Jahren oder ≥ 2 im ersten Jahr nach Krankheitsbeginn) u./o. bei Expanded Disability Status Scale (EDSS) $\geq 3,0$ im ersten Jahr u./o. bei Pyramidenbahnbeteiligung im ersten Krankheitsjahr. Die Magnetresonanztomografie (MRT) allein ist nicht ausreichend, um einen wahrscheinlich hochaktiven Verlauf zu definieren. Bei Vorliegen eines klinischen Kriteriums kann eine MRT mit hoher T2-Läsionslast u./o. ≥ 2 kontrastmittelaufnehmenden Läsionen u./o. infratentoriellen/spinalen Läsionen jedoch ein wichtiges zusätzliches Kriterium bei der Auswahl der Primärtherapie sein.

² Argumente für eine Immuntherapie bei radiologisch-isoliertes Syndrom (RIS) sind: OKB (oligoklonale Banden)-Positivität und wiederholte entzündliche Aktivität in der MRT.

³ Off-Label

⁴ Als Zeichen von anhaltender Krankheitsaktivität unter Immuntherapie können folgende Faktoren gelten: ≥ 1 klinisch objektivierbarer Schub oder 1 Schub und ≥ 1 neue MS-typische Läsion im MRT oder zu ≥ 2 Zeitpunkten ≥ 1 neue MS-typische Läsion im MRT.

Immuntherapie der progredienten MS (Empfehlungen A47–59)

Ein Überblick zum empfohlenen Therapiealgorithmus bei der progredienten MS gibt Abbildung 2.

Bei Patienten mit schubförmiger MS, die im Verlauf in eine sekundär progrediente MS (SPMS) konvertieren, sollte die Indikation für eine Immuntherapie geprüft werden.

Bei nicht therapierten Patienten mit aktiver SPMS in Form von Schüben können Cladribin, CD20-Antikörper, Interferon-beta 1a s.c./1b s.c und Siponimod eingesetzt werden.

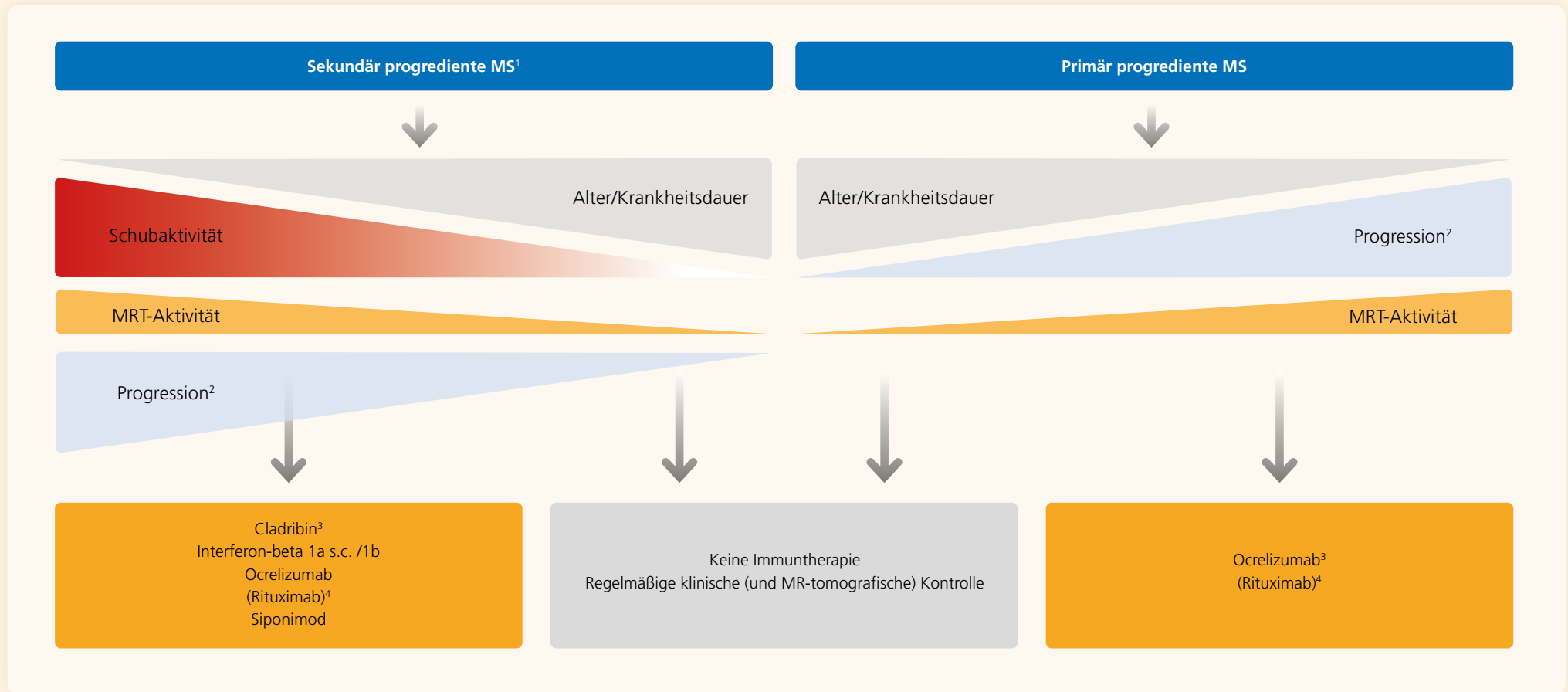
Bei nicht aktiver SPMS sollte keine Immuntherapie eingeleitet werden bzw. die bestehende geprüft.

Zur Behandlung der primär progredienten MS (PPMS) sollen gemäß aktueller Datenlage nur CD20-Antikörper eingesetzt werden (Ocrelizumab, Rituximab [Off-Label]).

Bei Patienten mit einem Alter von > 50 Jahren sollte der Einsatz von CD20-Antikörpern bei PPMS streng geprüft werden, insbesondere wenn keine entzündliche Aktivität in der Magnetresonanztomografie (MRT) nachgewiesen werden kann.



Abbildung 2: Überblick zum empfohlenen Therapiealgorithmus bei progredienter MS; modifiziert nach [1].



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

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

³ Cladribin und Ocrelizumab sind für die Behandlung der schubförmigen MS zugelassen, Interferon-beta 1a s.c./1b bei SPMS mit Schüben, Siponimod bei aktiver SPMS. Medikamente sind alphabetisch gelistet, nicht nach einer Priorität.

⁴ Off-Label

Therapiedauer und Therapieende (Empfehlung A60-65)

- Das Absetzen bzw. eine Pause der Immuntherapie kann bei Patientenwunsch in Betracht gezogen werden, wenn die Krankheitsaktivität vor Therapiebeginn gering war und der Krankheitsverlauf über einen Zeitraum von mindestens fünf Jahren unter einer Therapie mit einem Präparat der Wirksamkeitskategorie 1 stabil war. Die Patienten sollten darüber aufgeklärt werden, dass der Zeitraum von 5 Jahren nicht evidenzbasiert ist und es keine kontrollierten Absetzstudien gibt, mit denen das Krankheitsrisiko nach dem Absetzen zuverlässig eingeschätzt werden kann.
- Liegt nach einer Behandlung mit Alemtuzumab und Cladribin keine Krankheitsaktivität vor, sollte zunächst keine andere Immuntherapie initiiert werden. Der Verlauf sollte jedoch regelmäßig durch klinische und bildgebende Untersuchungen kontrolliert werden.
- Zur Therapiedauer von S1P-Modulatoren, Natalizumab (bei JCV-AK-negativen Patienten) oder CD20-Antikörpern bei Patienten ohne Krankheitsaktivität gibt es keine Studiendaten, somit kann aktuell keine Empfehlung zum Absetzen bzw. zur Deeskalation dieser Therapien gegeben werden.

Immuntherapie bei älteren Patienten (Empfehlung C31-33)

- Ein höheres Alter (> 55 Jahre) bei Erstdiagnose sollte kein Hinderungsgrund für das Einleiten einer Immuntherapie sein.
- Bei älteren Patienten sollte besonders auf kardiovaskuläre Risikofaktoren und deren Behandlung geachtet werden.
- Bei einer Immuntherapie im höheren Alter (> 55 Jahre) sollte aufgrund der altersbedingten Veränderungen im Immunsystem und einer veränderten Pharmakokinetik und -dynamik von Medikamenten besonders auf Unverträglichkeiten, Risiken und Nebenwirkungen der Immuntherapie geachtet werden und eine engmaschige Überwachung erfolgen.

Immuntherapie bei Kinderwunsch, während der Schwangerschaft und Stillzeit (Empfehlungen C1, C5-C7)

- Die Familienplanung sollte bei der Wahl der Immuntherapie berücksichtigt werden und Frauen sollten über die Therapieoptionen vor, während und nach der Schwangerschaft beraten werden.
- Abhängig von der bisherigen bzw. aktuellen Immuntherapie sollten präkonzeptionell eine interdisziplinäre Beratung und Absprache zwischen dem behandelnden Neurologen und dem Gynäkologen erfolgen.
- Unter den Immuntherapeutika sind nur Beta-Interferonen während der Stillzeit zugelassen. Gemäß der S2k-Leitlinie kann der Einsatz von Beta-Interferonen und Glatirameroiden nach einer Risiko-Nutzen-Abwägung erwogen werden.

Literatur

[1] Hemmer B, et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien; abgerufen am 17.05.2021



Bewährt. Besonders. Betaferon®



Betaferon®-Therapie: CIS, RRMS, SPMS

- Mehr als 30 Jahre Therapieerfahrung
- Langzeitstudien zeigen gute Wirksamkeit und Verträglichkeit
- Einsatz auch in Schwangerschaft* und Stillzeit möglich

BETACONNECT®

- Elektronischer Injektomat
- Aufladbarer Akku
- Erleichtert Selbstinjektion von Betaferon®

BETAPLUS®**

- Persönlich und virtuell: BETAPLUS®-Schwester
- Telefonisch: BETAPLUS®-Serviceteam
- Online: www.ms-gateway.de

- 3 Bewährt.
- 3 Besonders.
- 3 Betaferon®



* wenn klinisch erforderlich ** Ein Service von Vitartis im Auftrag von Bayer

Betaferon® 250 Mikrogramm/ml, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. **Wirkstoff:** Interferon beta-1b (Vor Verschreibung bitte die Fachinformation beachten.) **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: 1 ml der gebrauchsfertigen Injektionslösung enthält 250 Mikrogramm (8,0 Mio. I.E.) rekombinantes Interferon beta-1b. 1 Durchstechflasche enthält 300 Mikrogramm (9,6 Mio. I.E.) rekombinantes Interferon beta-1b. **Sonstige Bestandteile:** Pulver für Injektionslösung: Albumin von Menschen, Mannitol, Lösungsmittel: Natriumchloridlösung 0,54 % G/V. **Anwendungsgebiete:** Betaferon® ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit erstmaligem demyelinisierendem Ereignis mit aktivem entzündlichem Prozess, wenn dieses Ereignis schwer genug ist, um eine intravenöse Kortikosteroidtherapie zu rechtfertigen, wenn mögliche Differentialdiagnosen ausgeschlossen wurden und wenn bei diesen Patienten der Beurteilung zufolge ein hohes Risiko für das Auftreten einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose besteht, von Patienten mit schubweise verlaufender Multipler Sklerose, die in den letzten zwei Jahren zwei oder mehr Schübe durchgemacht haben und von Patienten mit sekundär progredient verlaufender Multipler Sklerose, die sich in einem akuten Krankheitsstadium befinden, d. h. klinische Schübe erfahren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen natürliches oder rekombinantes Interferon beta, Humanalbumin oder einen der sonstigen Bestandteile in der Anamnese, bestehende schwere Depressionen und/oder Suizidneigungen, dekompensierte Leberinsuffizienz. **Warnhinweise:** Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden. Zytokin-Gabe bei vorbestehender monoklonaler Gammopathie in Zusammenhang mit Entwicklung eines Capillary-Leak-Syndroms mit schockähnlichen Symptomen und tödlichem Ausgang. In seltenen Fällen Pankreatitis, oft mit Hypertriglyzeridämie. Vorsicht bei vorbestehenden oder aktuellen depressiven Störungen, insbesondere Suizidneigung. Depression und Suizidneigung können bei Multipler Sklerose und Interferonbehandlung vermehrt auftreten. Depression oder Suizidneigung unmittelbar an behandelnden Arzt berichten und engmaschig beobachten und behandeln. Gegebenenfalls Abbruch der Betaferon-Behandlung. Vorsicht bei Krampfanfällen in der Anamnese, Antiepileptikabehandlung und Epilepsie, die nicht adäquat mit Antiepileptika kontrolliert ist. Das Präparat enthält Humanalbumin und birgt daher ein Risiko der Übertragung viraler Erkrankungen. Das Risiko für die Übertragung der Creutzfeldt-Jacob Krankheit (CJK) kann nicht ausgeschlossen werden. Regelmäßige Schilddrüsenfunktions-tests empfohlen bei Funktionsstörung der Schilddrüse oder medizinischer Indikation. Vor Behandlungsbeginn und regelmäßig während Betaferon-Behandlung großes Blutbild mit differentiellen Leukozyten- und Thrombozytenzahlen sowie Labor einschließlich Leberwerte (z. B. AST [SGOT], ALT [SGPT] und γ -GT) auch ohne klinische Symptome. Patienten mit Anämie, Thrombozytopenie und/oder Leukopenie bedürfen möglicherweise eines intensiveren Monitorings. Selten Berichte über schwere Leberschädigung einschließlich Fälle von Leberversagen. Schwerwiegendste Fälle häufig in Kombination mit Lebertoxizität assoziierten Substanzen oder bei gleichzeitigen Erkrankungen. Überwachung auf Anzeichen von Leberversagen. Erhöhte Transaminasenwerte engmaschig kontrollieren. Bei signifikanter Erhöhung oder Symptomen wie Gelbsucht, Absetzen in Erwägung ziehen. Vorsicht bei schwerer Niereninsuffizienz und engmaschige Überwachung. Fälle von nephrotischem Syndrom mit unterschiedlichen zugrundeliegenden Nephropathien, einschließlich der kollabierenden Form der fokal segmentalen Glomerulosklerose (FSGS), Minimal Change Glomerulonephritis (MCG), membranproliferativen Glomerulonephritis (MPGN) und membranösen Glomerulopathie (MGN) wurden während der Behandlung mit Interferon-beta Produkten berichtet. Ereignisse wurden zu verschiedenen Zeitpunkten der Behandlung berichtet und können nach mehreren Jahren der Behandlung mit Interferon-beta auftreten. Eine regelmäßige Überprüfung auf frühe Anzeichen oder Symptome, besonders bei Patienten mit einem erhöhten Risiko von Nierenerkrankungen, wird empfohlen. Eine sofortige Behandlung des nephrotischen Syndroms ist erforderlich und ein Abbruch der Behandlung mit Betaferon sollte in Erwägung gezogen werden. Vorsicht bei vorbestehenden Herzerkrankungen wie Herzinsuffizienz, koronarer Herzkrankheit oder Herzrhythmusstörungen. Dann insbesondere zu Beginn der Behandlung auf Verschlechterung des kardialen Zustands überwachen. Betaferon besitzt zwar keine bekannte direkte kardiotoxische Wirkung, Grippe ähnliche Symptome, die unter Beta Interferonen auftreten können, können sich für Patienten mit vorbestehender relevanter Herzerkrankung jedoch als belastend erweisen. Seltene Fälle von Kardiomyopathie wurden berichtet. Behandlungsabbruch bei Kardiomyopathie und Verdacht eines Zusammenhangs mit Betaferon. Berichtete Fälle von thrombotischer Mikroangiopathie (TMA), die sich als thrombotisch thrombozytopenische Purpura (TTP) oder hämolytisch urämisches Syndrom (HUS) manifestierte. Darüber hinaus wurden Fälle von hämolytischer Anämie (HA), die nicht mit TMA in Zusammenhang gebracht wurden, einschließlich Immun-HA gemeldet. Es wurden lebensbedrohliche und tödliche Fälle gemeldet. Fälle von TMA und/oder HA wurden zu verschiedenen Zeitpunkten während der Behandlung berichtet und können mehrere Wochen bis mehrere Jahre nach Beginn der Behandlung mit Interferon beta auftreten. Bei Diagnose einer TMA und/oder HA und wenn ein Zusammenhang zu Betaferon vermutet wird, ist eine umgehende Behandlung erforderlich und ein sofortiges Absetzen von Betaferon wird empfohlen. Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen möglich. Bei schweren Reaktionen Behandlungsabbruch und geeignete ärztliche Maßnahmen. Berichtete Nekrosen an den Injektionsstellen können ausgedehnt sein und zur Narbenbildung führen. Bei Hautläsion aus der Injektionsstelle ärztliche Konsultation vor weiterer Behandlung. Bei mehreren Läsionen Unterbrechung bis Abheilung der Läsion. **Nebenwirkungen:** Zu Beginn der Behandlung sind unerwünschte Wirkungen häufig, diese klingen aber im Allgemeinen bei weiterer Behandlung ab. Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Wirkungen waren ein grippeähnlicher Symptomenkomplex und Reaktionen an der Injektionsstelle. Zu Beginn der Behandlung wird eine Aufdünnung der Dosis empfohlen, um die Verträglichkeit von Betaferon zu verbessern. Grippeähnliche Symptome lassen sich außerdem durch Verabreichung eines nicht steroidalen Entzündungshemmers verringern. Die Häufigkeit von Reaktionen an der Injektionsstelle lässt sich durch Anwendung eines Autoinjektors vermindern. Liste der unerwünschten Ereignisse: Infektion, Abszess, Lymphopenie, Anämie, Thrombozytopenie, thrombotische Mikroangiopathie, hämolytische Anämie, einschließlich thrombotischer thrombozytopenischer Purpura/hämolytisch urämisches Syndrom, Neutropenie, Leukopenie, Lymphadenopathie, Palpationen, Kardiomyopathie, Tachykardie, Hypothyreose, Hyperthyreose, Schilddrüsenkrankungen, Diarrhoe, Verstopfung, Übelkeit, Erbrechen, abdominale Schmerzen, Pankreatitis, Anstieg der Glutamatspyruvat-, Glutamatoxalacetattransaminase, des Bilirubin-Spiegels und der Gamaglutamyltransferase, Hepatitis, Leberschaden (inkl. Hepatitis), Leberinsuffizienz, anaphylaktische Reaktion, Kapillarlecksyndrom bei vorbestehender monoklonaler Gammopathie, Gewichtsverlust, Gewichtszunahme, Anstieg der Triglyzeride im Blut, Anorexie, Hypoglykämie, Arthralgie, arzneimittelinduzierter Lupus erythematoses, Hypertonie (Skelettmuskulatur), Muskelschmerzen, Myasthenie, Rückenschmerzen, Schmerzen in einer Extremität, Krampfanfälle, Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Migräne, Parästhesie, Verwirrtheit, Suizidversuch, emotionale Instabilität, Depression, Angst, Menorrhagie, Dysmenorrhoe, Menstruationsstörungen, Metrorrhagie, Impotenz, Bronchospasmus, pulmonale arterielle Hypertonie, Infektionen der oberen Atemwege, Sinusitis, vermehrtes Husten, Dyspnoe, Urtikaria, Pruritus, Alopezie, Hautverfärbung, Hauterkrankungen, Hautausschlag, Konjunktivitis, Sehstörungen, Ohrenschmerzen, Vasodilatation, Hypertonie, Harnverhaltung, pos. Harnprotein, häufige Blasenentleerung, Harninkontinenz, starker Harndrang, nephrotisches Syndrom, Glomerulosklerose, Reaktionen und Nekrose an der Injektionsstelle, grippeähnliche Symptome, Fieber, Schmerzen, Thoraxschmerzen, periphere Ödeme, Asthenie, Schüttelfrost, Schwitzen, Unwohlsein. **Verschreibungspflichtig.** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Deutschland. Version: FI/8, 10/2020

