

Neurologische Praxis Am Wall

Neue MS-Leitlinien aus Sicht des Niedergelassenen



DGN:

Die Diagnose der MS wurde durch die Revision der McDonald-Kriterien erneut vereinfacht und erleichtert. Im Rahmen der Abklärung **sollen MRT-Aufnahmen mit standardisierten Sequenzen** und eine **Liquoruntersuchung** erfolgen. **Borrelien- und Lues-Serologie. Weiterführende Laboruntersuchungen zur breiten Differenzialdiagnostik nur bei konkretem klinischem Verdacht, z.B. OKB negativ, RF-Läsionen, hohes Alter, ungewöhnliche Klinik**

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

Kriterien für die Diagnose einer schubförmigen MS:

Zahl der Schübe	objektive Läsionen	zusätzlich erforderliche Kriterien
2 oder mehr	2 oder mehr	keine
2 oder mehr	1	DIS: weiterer Schub mit objektiver Läsion oder DIS-MRT*
1	2 oder mehr	DIT: weiterer Schub oder DIT-MRT** oder OKB
1	1	DIS und DIT

DIS: räumliche Dissemination („dissemination in space“)
DIT: zeitliche Dissemination („dissemination in time“)
OKB: liquorspezifische oligoklonale Banden

*DIS-MRT: mind. eine T2-hyperintense Läsion[#] in mind. 2 von 4 Arealen^{###}:
periventrikulär, kortikal/juxtakortikal^{###}, infratentoriell, spinal

**DIT-MRT: simultaner Nachweis KM-aufnehmender und nicht KM-aufnehmender Läsionen[#]
oder eine neue T2-hyperintense Läsion[#] in einem Folge-MRT

[#]symptomatische und asymptomatische Läsionen zählen gleichermaßen
^{###}sogenannte Swanton-Kriterien (verwendet seit McDonald-Kriterien 2010)
^{###juxtakortikal}: Läsion im Marklager, die den Kortex erreicht/berührt

Kriterien für die Diagnose einer primär progredienten MS:

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

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

[#]symptomatische und asymptomatische Läsionen zählen gleichermaßen

MSTKG:

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

Die Liquoruntersuchung spielt in der Diagnostik der MS weiterhin eine **zentrale Rolle**. Zum einen dient sie der **Abgrenzung gegenüber erregerbedingten 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).

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

Müller, U 2006: Multiple Sklerose ohne oligoklonale Banden in Liquor: Prävalenz und klinischer Verlauf

Prospektiven standardisierte Datenerfassung im jüdischen Krankenhaus Berlin von 1995 bis 2003

1827 MS Patienten, davon 70 Patienten ohne oligoklonale Banden (3,6%), jeweils gematcht mit einem vergleichbaren Patienten

- 1. 30% benigner Verlauf bei negativen Patienten vs. 20% bei positiven Patienten (EDSS < 2 nach 10J)**
- 2. bei positiven Patienten mehr sekundär progrediente Verläufe**
- 3. Bei positiven Patienten mehr Gadolinium aufnehmende Läsionen im MRT (2,06 vs. 2,88; $p=0,03$) höherer EDSS (EDSS 2,7 versus 3,8; $p < 0,00001$)**

➔ **Liquoranalyse erfolgt, um die 3,6 % herauszufiltern, denen man eine graduell bessere Prognose nennen kann.**

Laboratory Diagnosis in Neurology



Brigitte Wildemann
Patrick Oschmann
Hansotto Reiber

Thieme

Tabelle 2: Fallstricke bei der MS-Diagnostik (3)

Die Verdachtsdiagnose einer MS muss kritisch überdacht werden bei:

- Zellzahl > 40-50/ μ l,
- reiner Schrankenstörung und/oder
- fehlender oligoklonaler IgG-Synthese,
- stark ausgeprägter lokaler IgA-Synthese,
- stark ausgeprägter lokaler IgM-Synthese.

Wichtige DD sind bei isolierter Pleozytose ohne humorale Immunreaktion:

- Neurosarkoidose,
- Neuromanifestationen bei systemischen Vaskulitiden und Kollagenosen,

bei isolierter Schrankenstörung:

- raumfordernde Prozesse,
- neurodegenerativer Erkrankungen,

bei isolierter IgA-Synthese mit oder ohne Pleozytose:

- tuberkulöse Meningitis und Tuberkulome,
- embolische Herdenzephalitis,
- Hirnabszess,
- Morbus Whipple,
- Lepra,
- Adrenoleukodystrophie,

bei isolierter IgM-Synthese mit oder ohne Pleozytose:

- Neuroborreliose,
- Mumps-Meningoenzephalitis,
- Neuromanifestationen bei Non-Hodgkin-Lymphomen.

➔ Liquor Analyse erfolgt, um Differenzialdiagnosen auszuschließen, die meist auch im Blut ausgeschlossen werden können, klinisch unwahrscheinlich sind oder sehr selten vorkommen

Schubtherapie der MS

Die Indikation zur Schubtherapie mittels Glukokortikosteroiden (GKS) soll in **Abhängigkeit** von der Schubschwere, Verträglichkeit und Wirksamkeit einer etwaigen früheren hochdosierten GKS-Therapie, Komorbiditäten und relativen Kontraindikationen gestellt werden. Therapiestandard ist primär die hochdosierte GKS-Behandlung mit intravenös appliziertem Methylprednisolon; die **orale Gabe kann aber eine Alternative sein**. Orale Therapie mit 625 mg/d MP war einer Dosis von 1.250 mg/d (jeweils über 3 Tage) nicht unterlegen

Empfehlung: 500-1000 mg Methylprednisolon pro Tag über 3-5 Tage.

Cochrane-Review: Steroid wirkt sich günstig auf eine Besserung von Schüben innerhalb der ersten fünf Behandlungswochen aus. Nicht belegt werden konnte, dass neue Schübe oder eine Zunahme der Langzeitbehinderung verhindert werden.

Cochrane-Analyse: keine signifikanten Unterschiede zwischen oraler und intravenöser Gabe; auch in anderen Metaanalysen und Studien kein Vorteil einer i. v. gegenüber einer oralen Gabe. Sicherheit und Verträglichkeit waren vergleichbar. Aber: MP in Deutschland als zugelassene Fertigarznei nur in einer maximalen Dosis von 40 mg/Tablette erhältlich

Pragmatische Aspekte in unserer Praxis: Abstandsregeln / Isolation unter Steroid in Pandemiesituation; Bedarfsmedikation zur Autotherapie in Reisesituationen

**Steroidstoß von mehreren Faktoren
Abhängig machen**

Orale Gabe kann Alternative sein

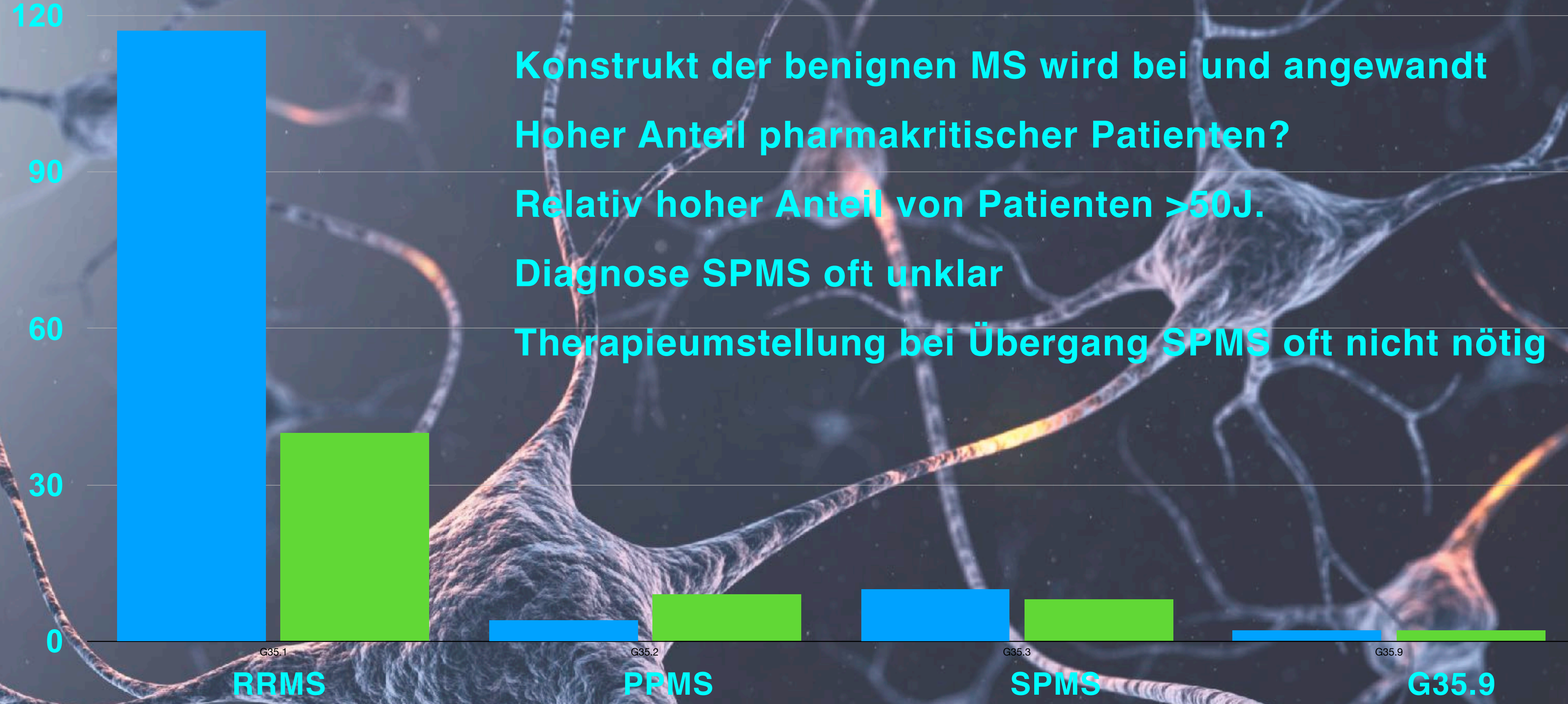
Kein Effekt auf Langzeitbehinderung

Orale Gabe nicht unterlegen

Unser pragmatisches Vorgehen

Anteil der Verlaufsformen in unserer Praxis

Diagramm 1



Konstrukt der benignen MS wird bei und angewandt
Hoher Anteil pharmakritischer Patienten?
Relativ hoher Anteil von Patienten >50J.
Diagnose SPMS oft unklar
Therapieumstellung bei Übergang SPMS oft nicht nötig

MS-Register:

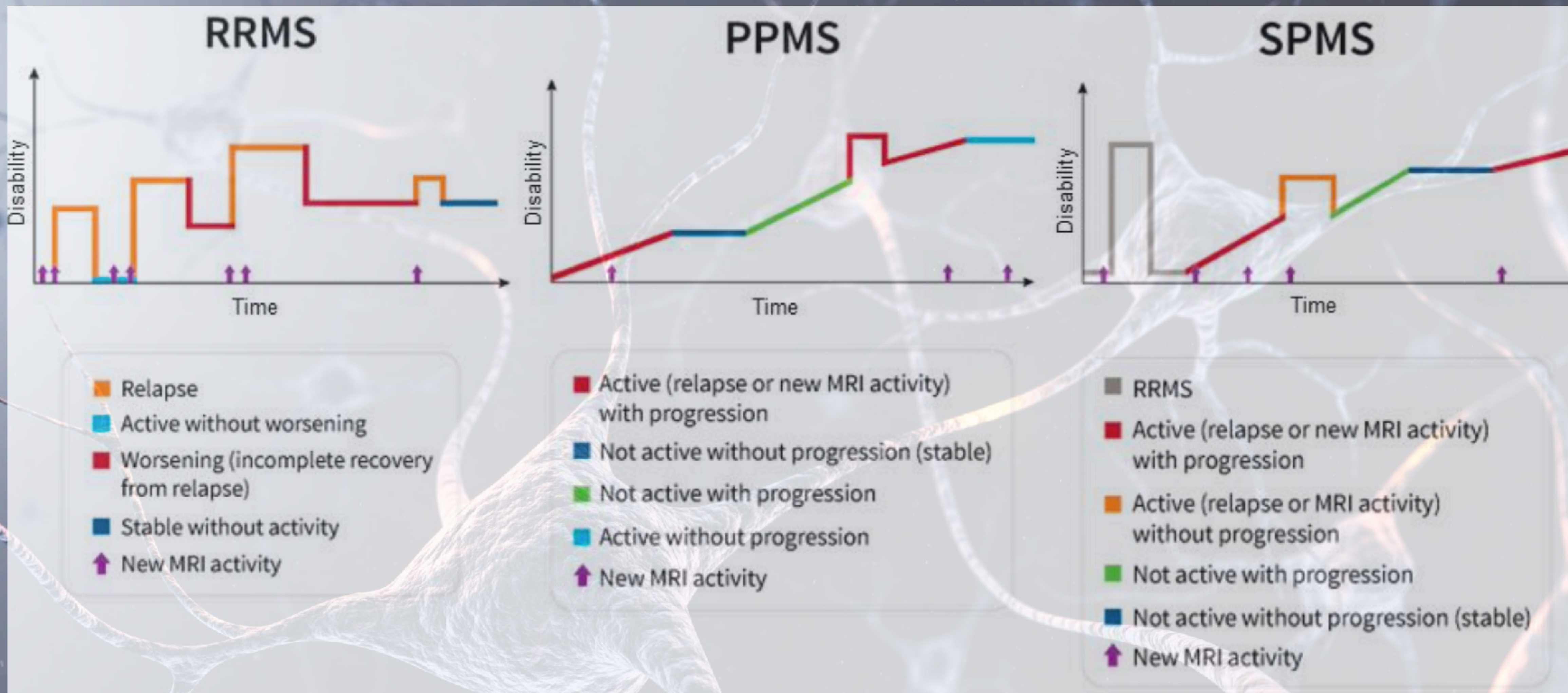
90% 10% 50% 50% 70% 30%

Anteil Verl. Form.

80% 10% 50% nach 15 Jahren

(Je nach Quelle)

70% nach 25 Jahren



Lublin Kriterien 2014

Bis heute keine einheitliche Definition für die geforderte Dauer der schubunabhängigen Progression

PPMS

15%

Meist ohne Schübe

Erkrankungsalter später

DMD nur sinnvoll bei Erkrankungsaktivität, nur CD20-Ak

Wirksamkeit in höherem Lebensalter (>50Lj.) geringer

SPMS

50% nach 15 Jahren, 25 % nach 25 Jahren

nicht-körperliche Symptome häufig, v.a. kognitive
Symptome und Fatigue

Zugelassen: Interferone, Siponimod, (Mitoxantron)

Wenn keine Erkrankungsaktivität, dann keine
Immuntherapie

Wirksamkeit abhängig von Alter, Erkrankungsdauer,
EDSS

Sekundär progrediente MS¹

Primär progrediente MS

Alter / Krankheitsdauer

Alter / Krankheitsdauer

Schubaktivität

Progression²

MRT-Aktivität

MRT-Aktivität

Progression²

Cladribin³
Interferon-beta 1a s.c. /1b
Ocrelizumab
(Rituximab)⁴
Siponimod

Keine Immuntherapie
Regelmäßige klinische
(und MR-tomographische)
Kontrolle

Ocrelizumab
(Rituximab)⁴

Wann muss ich *nicht* behandeln? -> Konzept der benignen MS

DGN-Leitlinie:

Ein Teil der Patienten mit KIS und MS **kann** auch ohne Immuntherapie einen eher milden Verlauf (geringe Krankheitsaktivität, wenige und milde Schubereignisse ohne relevante Beeinträchtigung körperlicher Funktionen) entwickeln

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

BMS: ≥ 15 Jahre nach Krankheitsbeginn EDS $\leq 3,0$. Rechtzeitige Identifizierung wichtig, da diese Patienten keiner intensiven Behandlung bedürften. 11 222 Patienten ausgewertet, 2420 hatten einen benignen Verlauf. häufiger weiblich (75,5 % vs. 70,1 %), niedrigeres durchschnittliches Manifestationsalter (28,3 vs. 32,9 Jahre).

Crielaard L, Kavaliunas A, Ramanujam R: Factors associated with and long-term outcome of benign multiple sclerosis: a nationwide cohort study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2019; 90: 761–7.

Immuntherapie:

- Effekt größer, je früher der Einsatz („hit hard and early“)
- BMS beachten
- Effekt größer bei RRMS als bei nicht-aktiver PPMS oder SPMS
- Wirksamkeit nimmt mit zunehmendem Alter ab
- Klinische, MRT- und Liquorparameter können zur Prognose beitragen
- Kognitive Störungen nicht vergessen!

Kognitive Störungen bei Multipler Sklerose und anderen Autoimmunerkrankungen des Zentralnervensystems

Paul, F; JNeurolNeurochirPsychiatr 2017:

- **bis zu 70 %**
- **vor allem bei progressiver MS.**
- **Assoziationen mit Schäden insbesondere der grauen Substanz in Kortex und Thalamus nahe.**
- **standardisierte Untersuchung kognitiver Störungen mithilfe des BICAMS oder SDMT.**
- **bereits sehr früh im Verlauf der Erkrankung (u.a. in Stadien des radiologisch-isolierten Syndroms [RIS] sowie des klinisch-isolierten Syndroms [KIS]) neuroaxonaler Schaden der kortikalen grauen Substanz, der Kerngebiete des Thalamus, der bereits früh in der Erkrankung zu kognitive Probleme führt**

In unserer Praxis Einschluss von bislang 33 Patienten in eine Datensammlung von Patienten mit SPMS oder RRMS mit Risiko zum Übergang in SPMS; die Patienten erhalten ein MRT mit Berechnung des Hirnvolumens und Thalamusvolumens. Nicht-statistische Zuordnung zeigt, dass die Patienten mit den vier schwersten Volumenverlusten zur Gruppe der schweren kognitiven Defizite gehören. Die sechs Patienten mit dem geringsten Volumenverlust haben keine oder nur sehr leichte kognitive Defizite.

‡	§	¤	¬		H	Γ	≡	∫
1	2	3	4	5	6	7	8	9
<hr/>								
∫	¤	¬	∫	‡	§	¬	H	∫
H	§	∫	¬	¤	§	‡	H	∫
H	¤		Γ	∫	‡		H	Γ
¬	H	¤	∫	§	H	∫	¤	§
≡	¤	Γ	‡	§		H	¤	¬
§	≡		¬	‡	§	H	≡	∫
¬	Γ		≡	‡		Γ	¤	∫



Zweitestkombination aus SDMT und BVMT-R: Sensitivität von 92,7 % und Spezifität von 97,9 %.

Kann in zehn Minuten durchgeführt werden

Baetge SJ, Filser M, Renner A, et al. On the validity of single tests, two-test combinations and the full Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) in detecting patients with cognitive impairment. Mult Scler 2019

Therapie beenden?

Schubförmige Multiple Sklerose

Kann eine MS-Therapie nach Jahren der Stabilität beendet werden?

Ist die MS-Therapie nach jahrelang stabilem Verlauf überflüssig und kann beendet werden oder bedeutet der Abbruch einer Dauertherapie bei einem stabilen Patienten die Gefahr einer Krankheitsreaktivierung?

Pro: Wir kommen an einen Punkt, an dem kein Therapievorteil mehr besteht

Einigkeit besteht darüber, dass eine immunmodulatorische Behandlung der Multiplen Sklerose sehr früh begonnen werden sollte, da insbesondere in den ersten Jahren der Erkrankung die entzündliche Aktivität und der daraus resultierende axonale Schaden besonders groß ist [1]. Studien konnten zeigen, dass die Prognose bezüglich der EDSS-Progression stark von der Dauer der ersten Krankheitsphase abhängt, die von Leray et al. [2] mit einem EDSS zwischen 0 und 3 definiert wurde, und dass nachfolgend die Entwicklung der Behinderungsprogression unabhängig von der Dauer der ersten Phase vergleichbar progredient ist.

Schubhäufigkeit und Auftreten neuer MR-Läsionen verringern sich mit der Dauer der Erkrankung. Eine große Kohorte konnte zeigen, dass weniger als 5% der Patienten älter als 55 Jahre Schübe haben und weniger als 5% der Patienten, die für mehr als fünf Jahre in einer progressiven Phase sind, noch nachfolgende Schübe haben [3]. Es lässt sich schlussfolgern, dass der mögliche Benefit einer Therapie abnimmt und es zu einem Punkt kommt, an dem durch die Therapie kein Vorteil mehr besteht, unabhängig von einem Eintreten in eine progressive Phase [4]. Folgende Fragen lassen sich daraus ableiten: Ist eine Therapie nach Übergang in eine progressive Phase noch wirksam und können wir be-

enden, was wir begonnen haben nach Jahren der Stabilität?

Daten zu der Fragestellung, ob und wann eine Therapie beendet werden kann, existieren entweder nur sehr rudimentär und nur in Einzelfallberichten, daher ist die Entscheidung einer Therapiebeendigung erschwert. Aber gerade in dieser Phase sollte eine Abwägung zwischen Wirksamkeit und Nebenwirkungen, an die der Patient zum Teil schon gewöhnt ist (Müdigkeit, Konzentrationsstörung etc.), erfolgen.

Eine weitere monozentrische Untersuchung, in der Patienten mit sekundär chronisch-progredienter MS (SPMS) ihre immunmodulatorische Therapie nach mindestens zweijähriger Stabilität bezogen auf MRT-Aktivität und neurologische Verschlechterung eigenständig oder auf Anweisung ihres Arztes absetzen, zeigte, dass Patienten älter als 60 Jahre, eine fast 90%ige Wahrscheinlichkeit hatten, keine wiederkehrende entzündliche Aktivität zu erleiden. Diese Daten lassen annehmen, dass Patienten älter als 60 Jahre ohne Hinweise auf Schübe oder MRT-Aktivität mit SPMS Kandidaten sind, um eine immunmodulatorische Therapie zu beenden [5]. Daten aus einer weiteren Kohortenstudie unterstützen diese Sichtweise [6].

Schlussendlich ist aufgrund der rudimentären Literatur das Stoppen einer Medikation nach langjähriger Stabilität

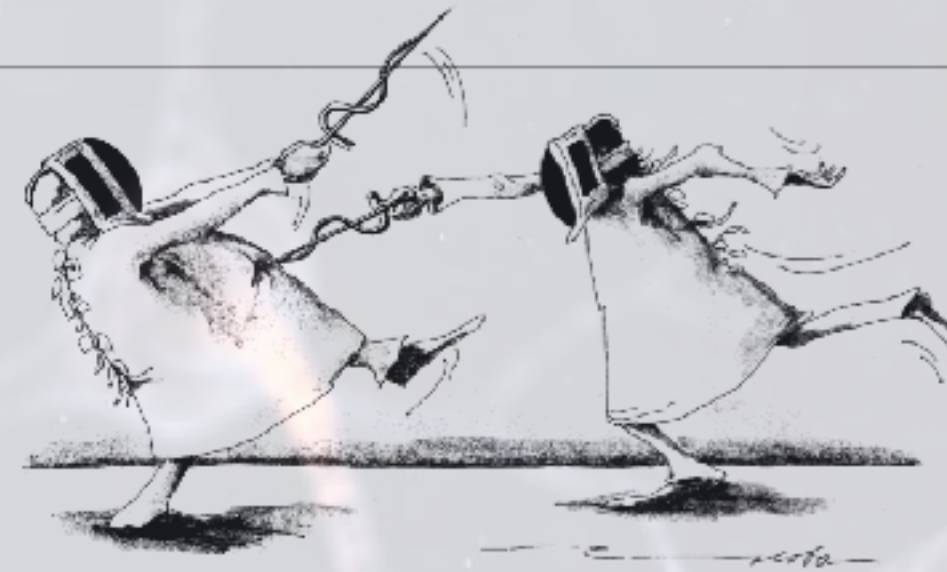
eine schwierige Entscheidung, da suffiziente Studiendaten fehlen. Es erscheint aber sinnvoll, in der Güterabwägung mit Patienten intensiv die Beendigung einer Therapie zu besprechen, die länger als fünf Jahre einen progressiven Verlauf erleiden, besonders wenn sie über 60 Jahre alt sind und in Verlaufs-MRT keine neuen T2- oder gadoliniumaufnehmenden Läsionen aufweisen.

Die Entscheidung, eine Therapie zu beenden, ist immer eine gemeinsame Entscheidung zwischen Patient und Arzt. Sie sollte auch eine detaillierte Anamnese über Nebenwirkungen (Fatigue, latente grippale Syndrome) einschließen, die unter anderem unter Interferon- β -Therapien auf dezidierte Nachfrage häufig auch noch nach Jahren geschildert werden, während nach Absetzen eine Besserung der MS bedingten Fatigue berichtet wird. Demgegenüber steht das berechnete Argument, dass eine frühe Beendigung einer Therapie, insbesondere bei Patienten mit aktiver Erkrankung dazu führen kann, dass die Entzündungsaktivität wieder zurückkommt und mit einer irreversiblen neurologischen Verschlechterung einhergehen kann.

Abschließend ist dringend anzuraten, Patienten, die Therapien beenden, zu monitorieren und Studien aufzulegen, die der Fragestellung nach dem Zeitpunkt der Beendigung der Therapie intensiv nachgehen.



Prof. Dr. med. Martin Marziniak
Klinik für Neurologie
Zentrum für Neurologische Intensivmedizin
Ibo-Isar-Ampfer-Klinikum
München-Ost
E-Mail: Martin.Marziniak@kbo.de



Kontra: Never change a winning team!

Die Multiple Sklerose erfordert als bislang unheilbare lebenslange Erkrankung eine langfristige Behandlungsstrategie. Natürlich nimmt die Art von Entzündungsvorgängen, die mit derzeitigen Immuntherapeutika günstig beeinflussbar ist, im Lauf des Lebens tendenziell ab. Hierüber darf jedoch nicht vergessen werden, dass auch bei älteren MS-Patienten nicht selten noch klinisch relevante fokale inflammatorische Krankheitsaktivität auftritt. In einer Kohorte von 2.477 Kanadiern mit schubförmig erstmalig manifestierter MS betrug beispielsweise die jährliche Schubrate nach mehr als dreißigjähriger Erkrankungsdauer ebenso wie bei den über 60-Jährigen immerhin noch etwa ein Drittel, im Vergleich zur Lebensphase der allerhöchsten Aktivität [7]. Auch ältere MS-Patienten können von einer Schubprophylaxe profitieren.

Gegenwärtige MS-Therapien verfolgen als Hauptziel, den Status quo zu erhalten und neue messbare Entzündungsaktivität möglichst weitgehend zu verhindern. Bereits länger stabilen, zunehmend am Nutzen der Therapie zweifelnden Patienten sollten wir das immer wieder vor Augen führen. Abgesehen von den Zweit- und Drittlinientherapeutika Alemtuzumab, Mitoxantron und

vielleicht Cladribin wirken zugelassene Immuntherapien der MS wahrscheinlich nicht längerfristig. Deshalb bedeutet jeder Abbruch einer Dauertherapie bei einem stabilen Patienten die Gefahr einer Krankheitsreaktivierung. Die Höhe dieses Risikos ist individuell kaum abzuschätzen.

Leider gibt es bislang keine randomisierten placebokontrollierten Studien zur Beendigung der Immuntherapie nach mehrjährig stabilem Erkrankungsverlauf, die eine bessere Abschätzung des individuellen Risikos erlauben würden. Für kürzer mit Interferon- β behandelte MS-Patienten wurde in Beobachtungsstudien gezeigt, dass die Krankheitsaktivität nach dem Absetzen meist innerhalb von Monaten auf das Niveau vor Therapiebeginn zurückkehrte [8, 9, 10]. Eine rezente Propensity-scorekontrollierte Observationsstudie an MS-Patienten, die unter Therapie mit Interferon- β oder Glatirameracetat seit mindestens fünf Jahren schubfrei waren, wies bei 485 Abbrechern zwar keine kürzere Zeit bis zum nächsten Schub als bei 854 Weiterbehandelten nach, fand aber bei den Abbrechern eine um 47% ($p = 0,001$) kürzere Zeit bis zur Entwicklung einer neuen bleibenden Behinderung [11].

Literatur

1. Kuhlmann T et al. Brain 2002; 125 (10): 2202–12
2. Leray E et al. Brain 2010; 133 (12): 1900–18
3. Paz Soldán MM et al. Neurology 2015; 84 (7): 61–8
4. Tobin WO, Weinshenker RG. Mult Scler Relat Disord 2015; 4 (5): 437–43. Erratum in: Mult Scler Relat Disord 2016; 5: 1105
5. Birnbaum G. Int J MS Care 2017; 19: 11–4
6. Rotstein DL et al. JAMA Neurol 2015; 72: 152–8
7. Tremlett H et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 79: 1368–74
8. Richert ND et al. Mult Scler 2006; 12: 85–90
9. Siger M et al. J Neurol Sci 2011; 303: 50–2
10. Wu X et al. Acta Neurol Scand 2003; 117: 242–7
11. Kister I et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016; 87: 1134–7

Für Natalizumab und Fingolimod gilt ganz besondere Vorsicht, da mit beiden Medikamenten nach dem Absetzen wiederholt eine teils schwere, überschießende Krankheitsreaktivierung beobachtet wurde [12, 13]. Wie häufig dieses gefährliche Phänomen nach dem Absetzen von Teriflunomid auftritt, ist noch weiter zu klären [14].

Auch wenn nur für die Schubfrequenz im frühen, nicht jedoch im späteren Erkrankungsverlauf eine Korrelation mit dem langfristigen Grad der Behinderung bewiesen werden konnte [15], bringt doch jeder einzelne Schub das nicht unbeträchtliche Risiko einer neuen bleibenden Behinderung mit sich [16]. Ein zusätzliches wichtiges Argument für eine Weiterführung der Therapie sind starke Hinweise, dass Immuntherapeutika bei schubförmiger MS wahrscheinlich das Risiko eines Übergangs der Erkrankung in ein therapeutisch nur noch schwer zu beeinflussendes sekundär progredientes Stadium reduzieren [17]. Ob die erneute Immuntherapie im Falle einer Krankheitsreaktivierung nach vorausgegangenem Absetzen in jedem Fall wieder den optimalen therapeutischen Effekt erzielt, wurde nicht kontrolliert untersucht, darf aber bezweifelt werden.

Wenn eine Therapie durch einen stabilen Patienten gut vertragen wird und wie im Falle der Interferon-Präparate oder von Glatirameracetat auch bei langfristiger Anwendung sicher ist, warum dann unnötige Risiken eingehen? Never change a winning team!



PD Dr. med. Mathias Buttman
Klinik für Neurologie
Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim
E-Mail: mb@ckbm.de

12. Gonzalez-Suarez I et al. Brain Behav 2017; 7:e010071
13. Hatcher SE et al. JAMA Neurol 2016; 73: 790–4
14. Yamout H et al. J Neurol Sci 2017; 380: 79–81
15. Scalfari A et al. Brain 2010; 133: 1914–29
16. Hirst C et al. J Neurol 2008; 255: 280–7
17. Tedholm H et al. Mult Scler 2013; 19: 765–74

DGN-Leitlinie Beendigung der Therapie

Alter und Dauer

Aus pathophysiologischen Erwägungen heraus ist jedoch davon auszugehen, dass **mit zunehmendem Alter bzw. Dauer** der Erkrankung die **entzündliche Krankheitsaktivität eher zurückgeht** und deshalb die Nettoeffekte der Immuntherapien abnehmen. Entsprechend zeigen einige **Kohortenstudien**, dass Patienten, die nach einem stabilen Verlauf ihre Therapie abgesetzt hatten, in der Folge auch **nicht vermehrt unter Schüben** litten (Kister et al. 2016, 2018; Kaminsky et al. 2020). Außerdem steigt unter vielen Immuntherapeutika **mit zunehmendem Alter das Risiko für Nebenwirkungen** (z. B. Infektionen).

Geringe Aktivität

Wirksamkeitskategorie 1

5 Jahre

Bei Patienten, die vor Einleiten der Immuntherapie eine **geringe Krankheitsaktivität** aufwiesen und unter der bisherigen Therapie mit einem Medikament der **Wirksamkeitskategorie 1** keine Krankheitsaktivität zeigen, kann bei entsprechendem Patientenwunsch nach einem Zeitraum von **mindestens fünf Jahren** eine Therapiepause erwogen werden. Patienten sollen darüber aufgeklärt werden, dass der Zeitraum von fünf Jahren nicht evidenzbasiert ist und es keine kontrollierten Absetzstudien

Engmaschiges Monitoring

Kontinuierliche Aufklärung über Abwägung von Nutzen und Risiko Therapiebeendigung vs. Therapiefortsetzung Im Falle einer Therapiebeendigung engmaschiges Monitoring; **MRT nach spätestens sechs Monaten**

Therapie mit Cladribin
oder Alemtuzumab für
2 Jahre
und
ohne Krankheitsaktivität
(keine Schübe,
keine EDSS-Progression,
keine MRT-Aktivität)

Immuntherapeutika (außer Cladribin und Alemtuzumab)¹
und
≥ 5 Jahre ohne Krankheitsaktivität
(keine Schübe, keine EDSS-Progression, keine MRT-Aktivität)
und
Patientenwunsch

Therapeutische Risiken

Risiko für Rückkehr von entzündlicher Aktivität²

Keine Immuntherapie
Regelmäßige klinische
(und MR-tomographische) Kontrolle

Fortführung der Immuntherapie

1 Prospektive Therapieunterbrechungs/-abbruchstudien liegen bislang nicht vor.

2 Besonders relevant bei S1P-Rezeptor-Modulatoren und Natalizumab

Management des PML-Risikos unter Natalizumab

DGN-Empfehlungen:

nach JCV- Serokonversion (Index $\geq 0,9$) zeitnahe Umstellung auf eine andere Substanz, spätestens nach 24 Monaten

Bei Index $< 0,9$ kann Weiterführung unter engmaschiger Kontrolle des JCV-Antikörperindex erwogen werden, dann MRT- Kontrollen mindestens halbjährlich

Fortsetzung der Therapie nach JCV-Serokonversion (Index $\geq 0,9$) mit einem verlängerten Dosierungsintervall, z. B. sechswöchentlich, sollte nicht erfolgen, da die Wirksamkeit dieses Dosierungsschemas und das PML-Risiko sich noch in Untersuchung befinden und aktuell hierzu keine Zulassung besteht.

Natalizumab, JCV-Ak und PML in unserer Praxis

Natalizumab hochwirksam, die meisten Patienten erleben nach Schüben und Defiziten eine Phase von NEDA

Natalizumab exzellent verträglich, keine subjektiven Nebenwirkungen

Applikation im Praxisrahmen alle 28 Tage 2 Std. wird von unserem (ausgewählten) Patientenkollektiv gut toleriert

Eine Patientin hatte vor dem Wechsel in unsere Praxis wegen eines positiven Antikörperstatus ein Dosierungsintervall von 6 Wochen. Dies haben wir fortgesetzt. Mittlerweile ist die Patientin in einen seronegativen Status konvertiert. Wir setzen die sechswöchigen Intervalle fort. Seit der Medikation NEDA, auch unter verlängertem Dosierungsintervall

Empfehlung Leitlinie: Dokumentation der Spastik mittels NRS

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

Nabiximols reduziert Spastik auf der NRS

Ashworth-Skala

Bohannon und Smith 1987

Sechsstufige Ordinalskala

Vorteil: gut dokumentierbar und im Verlauf vergleichbar

Nachteil: keine funktionelle Beeinträchtigung abgebildet

Numeric Rating Scale

**Analog zur Schmerzskala 0 - 10
subjektive Dokumentation des
Patienten zum Schweregrad der
Spastik und vor allem der
funktionellen Beeinträchtigung der
letzten 24 Stunden**

Nachteil: subjektiv

Erfahrung in der Praxis: Ashworth-objektivierbare Spastik nicht beeinträchtigt aber bei einem Teil der Patienten subjektiver Leidensdruck



Die wichtigsten Empfehlungen aus meiner Sicht als Niedergelassener

Klare Empfehlungen für MRT- und Liquor-Diagnostik

orale Hochdosis-GKS-Therapie ist Alternative zur intravenösen

adaptiertes Therapiemanagement durch 3 Kategorien

Befund- und Anamnesekonstellation für Therapiebeginn definiert

Befund- und Anamnesekonstellation für Therapiebeendigung definiert



Vielen Dank!