

MS-Forum 2021 – neue Leitlinien



MS-Forum 2021 – neue Leitlinien

Worum es geht:

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

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

Entwicklungsstufe: S2k

Federführend: Prof. Dr. Bernhard Hemmer, München

Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der
Deutschen Gesellschaft für Neurologie

MS-Forum 2021 – neue Leitlinien

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

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

2021, Gültigkeit 12 Monate

DGN + ...

300 Seiten (4,3MB)

S2k-Leitlinie

**DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und
Therapie der MS**

Online-Version, Stand: 09.08.2012

2012/14, Gültigkeit 3 Jahre

DGN/KKNMS +...

80 Seiten (1,1MB)

S2e-Leitlinie

MS-Forum 2021 – neue Leitlinien

Konsens???

DGN-Leitliniengruppe:

- Zipp, Prof. Dr. Frauke (Austritt am 30.4.2020 aufgrund fehlender inhaltlicher Übereinstimmung)

Alternative: „MSTKG-Leitlinie“

Multiple Sklerose Therapie
Konsensus Gruppe (MSTKG):
Positionspapier zur
verlaufsmodifizierenden
Therapie der Multiplen Sklerose
2021 (White Paper)

Der Nervenarzt
Konsensuspapiere

Neuroarzt 2021; 92:773–801
<https://doi.org/10.1007/s00115-021-01157-2>
Angenommen: 7. Mai 2021
Online publiziert: 23. Juli 2021
© Der/die Autor(en) 2021

Heinz Wiendl^{1,2,3}, Ralf Gold^{1,2,4}, Thomas Berger^{1,2,5}, Tobias Derfus^{1,2,6}, Ralf Linker^{1,2,7}, Mathias Mäurer^{1,2,8}, Martin Stangel^{1,2,9}, Orhan Aktas¹, Karl Baum¹, Martin Berghoff¹, Stefan Bittner¹, Andrew Chan¹, Adam Czaplinski¹, Florian Delsenhammer¹, Franziska Di Pauli¹, Renaud Du Pasquier¹, Christian Enginger¹, Elisabeth Fertl¹, Achim Gass¹, Klaus Gehring¹, Claudio Gobbi¹, Norbert Goebels¹, Michael Guger¹, Aiden Haghighi¹, Hans-Peter Hartung¹, Fedor Heidenreich¹, Olaf Hoffmann¹, Zoë R. Hunter¹⁰, Boris Kallmann¹, Christoph Kleinschmitz¹, Luisa Klotz¹, Verena Leussink¹, Fritz Leutmezer¹, Volker Limmroth¹, Jan D. Lünemann¹, Andreas Lutterott¹, Sven G. Meuth¹, Uta Meyding-Lamadé¹, Michael Platten¹, Peter Rieckmann¹, Stephan Schmidt¹, Hayretin Tuman¹, Martin S. Weber¹, Frank Weber¹, Uwe K. Zettl¹, Tjalf Ziemssen¹, Frauke Zipp^{1,11} für die Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG)

¹Klinik für Neurologie mit Institut für Transnationale Neurologie, Universitätsklinikum Münster, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster, Deutschland; ²Sensationsgruppe der MSTKG, Münster, Deutschland; ³Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG), Münster, Deutschland; ⁴Neurologie, St. Josef-Hospital, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland; ⁵Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich; ⁶Neurologische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Basel, Basel, Schweiz; ⁷Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland; ⁸Neurologie und Neurologische Frührehabilitation, Klinikum Würzburg Mitte gGmbH, Standort Johannesstift, Würzburg, Deutschland; ⁹Klinische Neuromuskulologie und Neuromyografie, Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; ¹⁰Klinik für Neurologie mit Institut für Transnationale Neurologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland; ¹¹Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland

Multiple Sklerose Therapie
Konsensus Gruppe (MSTKG):
Positionspapier zur
verlaufsmodifizierenden
Therapie der Multiplen Sklerose
2021 (White Paper)

MS-Forum 2021 – neue Leitlinien

Gliederung der DGN-Leitlinie:

Einführung

A: MS: Diagnose - Schubtherapie - Immuntherapie

B: Immuntherapeutika

C: Besondere Situationen

D: Symptombezogene Therapien

E: NMOSD, MOG-Ak-Enzephalitis

Aufbau: ca. 200 Empfehlungen

MS-Forum 2021 – neue Leitlinien

Diagnose:

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

- Liquoruntersuchung (Zellzahl und Differenzialzellbild, Laktat, Albumin- und Ig-Quotienten nach Reiber, Untersuchung auf liquorspezifische oligoklonale Banden (OKB))

2012: „Die Liquordiagnostik spielt eine wichtige Rolle“

MS-Forum 2021 – neue Leitlinien

Eskalation der Schubtherapie:

- **Wann? Bei anhaltenden alltagsrelevanten Defiziten/Symptomen**
- **Wie? Ultrahochdosis Steroide oder Apherese**
 - Plasmapherese/ Immunadsorption „etabliert ohne solide [] Studiendaten“
 - Kein Vergleich der Aphereseverfahren
 - Ultrahochdosis Steroide: keine klinische Evidenz
- **Keine klare Korrelation Therapiezeitpunkt – Therapieansprechen; Empfehlung <6-8 Wochen**
- **Keine Erwähnung mehr eines 14-Tage-Intervalls zwischen den Therapieschritten (wie noch 2012)**

MS-Forum 2021 – neue Leitlinien

...und nach der Schubtherapie?

**Soll eine Langzeit-Immuntherapie begonnen werden?
Und wenn ja, womit?**

**Soll die bestehende Immuntherapie gewechselt werden?
Und wenn ja: wie wähle ich das richtige Medikament?**

MS-Forum 2021 – neue Leitlinien

Immuntherapie – allgemeine Überlegungen:

Einteilung in 3 Wirksamkeitskategorien:

- 1: IFN, GA, DMF, TFL (Schubrate vs PCB -30-50%)
- 2: CLB, OZM, FGM (Schubrate vs PCB -50-60%)
- 3: NTZ, ATZ, OCR/RTX (Schubrate vs PCB >60% od. vs Kat1 >40%)

MS-Forum 2021 – neue Leitlinien

Empfehlungen zur Initialtherapie schubförmiger Verlauf:

1. RIS und demyelin. Ereignis unklarer Signifikanz: i.A. keine Therapie (Ausnahmen)
2. Bei RRMS oder KIS soll eine Immuntherapie begonnen werden, in der Regel mit einem Präparat der Kategorie 1 (TFL nicht bei Frauen mit Kinderwunsch)
3. Ausnahme 1: Zuwarten möglich, wenn milder Verlauf zu erwarten (Lebensalter, schwere des ersten Schubes, Rückbildung, Anzahl Schübe, MR-Aktivität, Läsionslast und Herd-Lokalisation, Liquor)
4. Ausnahme 2: Bei wahrscheinlich hochaktivem Verlauf: Medikament der Kat 2 oder 3 soll angeboten werden

MS-Forum 2021 – neue Leitlinien

Wahrscheinlich hochaktiver Verlauf?

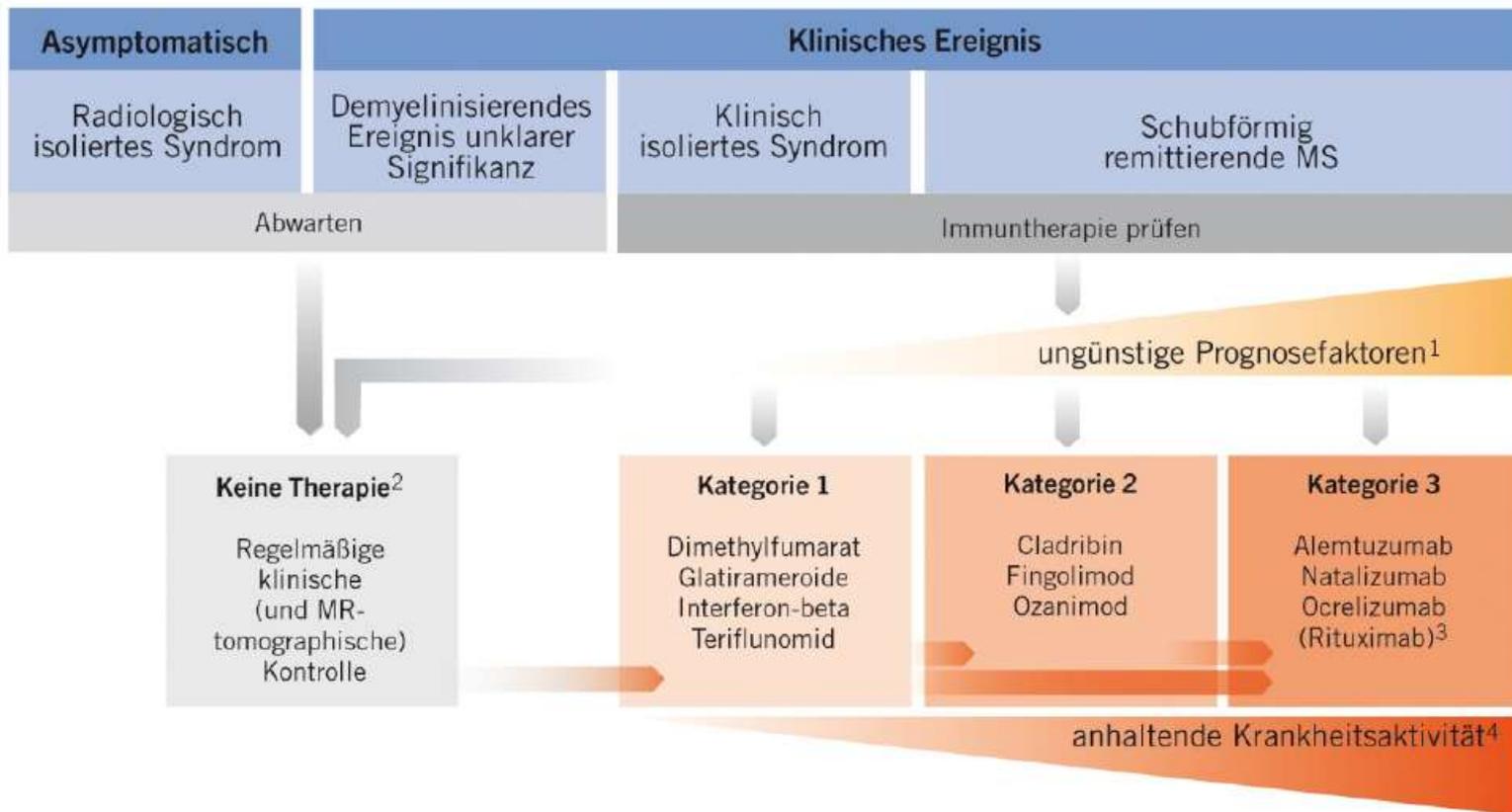
Statement A28 (Konsens): Bei *therapienaiven* Patienten ist eine MS bei folgenden klinischen Charakteristika *als wahrscheinlich hochaktiv* einzustufen:

- wenn ein Schub zu einem schweren alltagsrelevanten Defizit nach Ausschöpfen der Schubtherapie geführt hat und/oder
- bei schlechter Erholung von den ersten beiden Schüben und/oder
- bei hoher Schubfrequenz: ≥ 3 in den ersten zwei⁷ Jahren oder ≥ 2 im ersten⁷ Jahr nach Krankheitsbeginn und/oder
- bei EDSS $\geq 3,0$ im ersten⁷ Jahr und/oder
- bei Pyramidenbahnbeteiligung im ersten⁷ Krankheitsjahr

Zusätzlich können MR-Kriterien berücksichtigt werden

MS-Forum 2021 – neue Leitlinien

Therapieschema schubförmiger Verlauf:



MS-Forum 2021 – neue Leitlinien

Initialtherapie schubförmiger Verlauf, Sicht der MSTKG:

- **KIS:** Immuntherapie grundsätzlich anbieten, bei hoher Läsionslast oder infratentoriellen Läsionen aktiv empfehlen (u.U. mit hochwirksamem Präparat)
- **RRMS:** Immuntherapie anbieten, *gesamtes Spektrum der zugelassenen Therapien* möglich, abhängig von Prognose, Erkrankungsaktivität und –schwere
- **Hochaktiv:** mind. 1 Schub/12 Monate bzw. 2 Schübe/24 Monate
oder
mind. 1 Gd⁺-Läsion oder 3 neue T2-Läsionen in 12 Mo.

MS-Forum 2021 – neue Leitlinien

2021: MSTKG Therapieschema

		McDonald MS: Relapsierende MS (RMS)		Progrediente MS (PMS)		
		KIS	RRMS	SPMS		
Verlaufsmodifizierende Therapie		(Hoch-) aktiv ⁶ Erst- sowie Zweitlinientherapie	<i>Gepulste Therapien</i> <ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab • Cladribin • Ocrelizumab <i>Kontinuierliche Therapien</i> <ul style="list-style-type: none"> • Natalizumab³ • Ofatumumab • S1P-Modulatoren (Fingolimod, Ozanimod, Ponesimod) 	mit Schüben <ul style="list-style-type: none"> • Cladribin • Interferon-b-1b s.c. • Ocrelizumab • Ofatumumab • Ponesimod • Siponimod • (Mitoxantron²) 	ohne Schübe, aber mit MRT-Aktivität <ul style="list-style-type: none"> • Siponimod 	mit klinischer / MRT-Aktivität <ul style="list-style-type: none"> • Ocrelizumab
		Mild / moderat	<ul style="list-style-type: none"> • Dimethylfumarat • Glatirameracetat⁵ • Interferone⁴ • Teriflunomid • (Azathioprin¹) 			
	<ul style="list-style-type: none"> • Interferon-b-1a i.m. • Interferon-b-1a s.c. • Interferon-b-1b s.c. 					

MS-Forum 2021 – neue Leitlinien

Wann umstellen auf ein wirksameres Medikament?

Entzündlich aktiv? → Wechsel zu Kat 2/3

Statement A32 (starker Konsens): Der Verlauf der RMS ist als *entzündlich aktiv* einzustufen, wenn bei behandelten Patienten zu einem Zeitpunkt nach dem sechsten Monat nach dem Beginn einer Immuntherapie

- mindestens ein klinisch eindeutig objektivierbarer Schub oder
- ein klinischer Schub und ≥ 1 neue MS-typische Läsion¹³ in der MRT oder
- zu mindestens zwei Zeitpunkten ≥ 1 neue MS-typische Läsion¹³ in der MRT in einem Zeitraum von bis zu zwei¹⁴ Jahren nachweisbar sind.

MRT: T0: 6Mo., T1: 12 Mo.

MS-Forum 2021 – neue Leitlinien

Wann umstellen auf ein wirksameres Medikament?

MSTKG:

In 1 Jahr

- relevanter Schub
- 2-3 neue/vergrößerte MR-Läsionen
- EDSS + 0,5 bis 1

DGN:

In 2 Jahren

- objektivierbarer Schub
- 1 Schub + MR-Läsion
- 2 x neue MR-Läsionen

MS-Forum 2021 – neue Leitlinien

Zum Problem des PML-Risikos unter NTZ:

- **Vor Therapiebeginn JCV-Serologie**
 - **→JCV -: CD20-Ak oder NTZ**
 - **→JCV+: CD20-Ak, kein NTZ**
- **Serokonversion während NTZ: Umstellung zeitnah, Ausnahme möglich bei Index < 0,9**
- **Verlängertes Infusions-Intervall soll nicht erfolgen**

MS-Forum 2021 – neue Leitlinien

NTZ und JCV: Wie sieht das die MSTKG?

- PML-Risiko hoch (NTZ), mittel (DMF, S1P-Mod.), niedrig
- NTZ und JCV $>0,9$: grundsätzlich Umstellung nach >18 Monaten, aber Fortführung prinzipiell möglich und sogar je nach individueller Voraussetzung in bestimmten Situationen unter engmaschiger klinischer und MR-Kontrolle notwendig
- EID: keine Handlungsempfehlung möglich

Anmerkung: Daten zum EID

- Touch: retrospektive Analyse, PML-Risiko bis -88%
- NOVA (8/21): prospektiv 72 Wochen: Wirksamkeit identisch
- Riancho et al (3/21): retrospektiv, 8 Wochen-Intervall, 7 Jahre

MS-Forum 2021 – neue Leitlinien

Sonstige Therapien:

Empfehlung B15 (mehrheitliche Zustimmung): Bei Patienten mit Multipler Sklerose und normalen Vitamin-D-Spiegeln kann eine Vitamin-D-Supplementation erwogen werden. In diesem Fall soll der Patient darüber aufgeklärt werden, dass ein positiver Effekt dieser Behandlung nicht bewiesen ist.

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

MS-Forum 2021 – neue Leitlinien

Besondere Situation: Schwangerschaft

Schubtherapie:

**ab 2. Trimenon Steroide, 1. Trimenon kritisch;
Immunadsorption zu erwägen**

Immuntherapie:

IFN/GA kann fortgeführt werden

DMF bis zum Eintritt der SWS zu erwägen, dann absetzen

NTZ kann in Einzelfällen fortgeführt werden

MS-Forum 2021 – neue Leitlinien

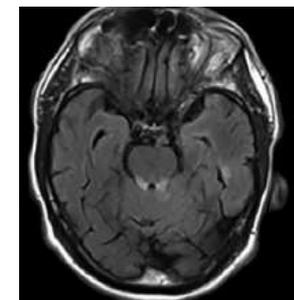
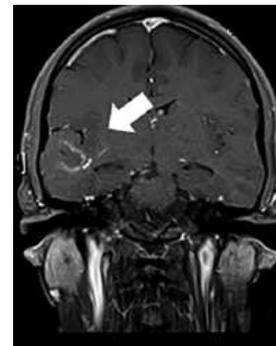
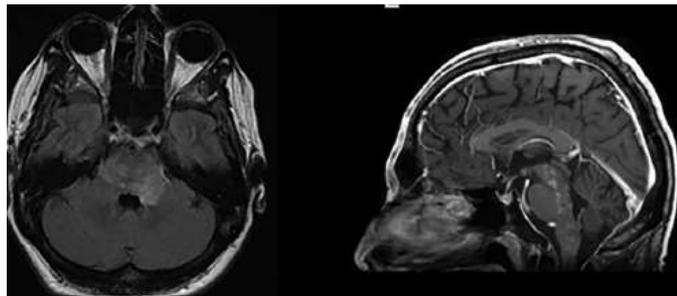
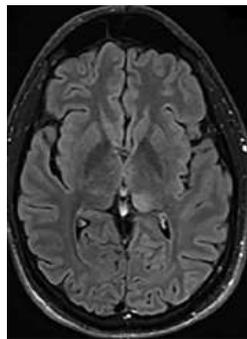
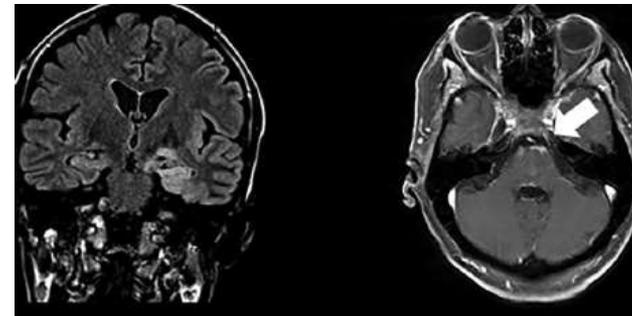
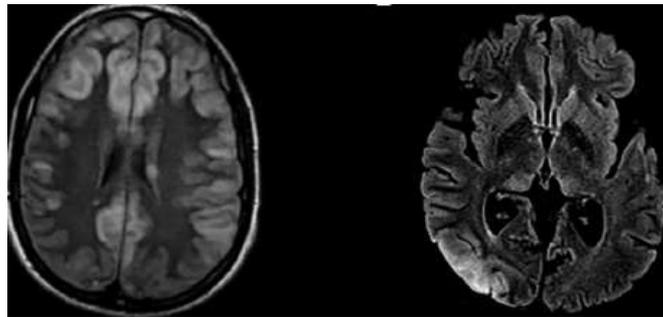
Wann an eine NMOSD denken?

- LETM (> 3WK)
- Schwere ON (evtl. bds.)
- Schlechte Schubremission
- Bewusstseinsstörung
- Erbrechen, Singultus
- Neuropathische Schmerzen

Empfehlung E2 (Konsens): Die Testung auf AQP4-IgG-AK soll nur bei einer für eine NMOSD typischen klinischen Konstellation vorgenommen werden.

MS-Forum 2021 – neue Leitlinien

MOG-Enzephalitis im MRT:



MS-Forum 2021 – neue Leitlinien

Wann an eine MOG-Enzephalomyelitis denken?

- **NMOSD ohne AQP4-Ak**
- **ADEM**
- **MS mit atypischen Befunden (insbes. Liquor)**
- **Unklare Enzephalitis**

MS-Forum 2021 – neue Leitlinien

Schlussbemerkungen:

- Die Einteilung der Immuntherapien in 3 Wirksamkeitsklassen ist wissenschaftlich fraglich, aber interessant
- Zur „richtigen“ Immuntherapie gibt es unterschiedliche Auffassungen.
Aber: keine Therapie oder eine unveränderte Therapiefortführung trotz Krankheitsaktivität muss die absolute und dann gut begründete Ausnahme sein
- Beim Thema EID bei Natalizumab ist das letzte Wort noch nicht gesprochen
- Es wäre wünschenswert, die Positionen von DGN und MSTKG wieder zusammenzuführen
- Früher war MS-Therapie einfacher, heute erfolgreicher – das Thema Immuntherapien ist weiter im Fluss und bleibt spannend