



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2024-B-270 Tolebrutinib

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Tolebrutinib zur Behandlung der Multiplen Sklerose

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Maßnahmen gemäß Heilmittel-Richtlinie bzw. Heilmittel-Katalog:

- Physiotherapie
- Ergotherapie
- Stimm-, Sprech-, Sprach- und Schlucktherapie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Nutzenbewertungsbeschlüsse nach § 35a SGB V

- Teriflunomid: Beschlüsse vom 20. März 2014 und 20. Januar 2022
- Dimethylfumarat: Beschlüsse vom 16. Oktober 2014 und 18. Januar 2024
- Fingolimod: Beschlüsse vom 1. Oktober 2015, 19. Mai 2016 und 20. Juni 2019
- Cladribin: Beschluss vom 17. Mai 2018
- Ocrelizumab: Beschluss vom 2. August 2018
- Siponimod: Beschluss vom 20. August 2020
- Ozanimod: Beschluss vom 7. Januar 2021
- Ponesimod: Beschlüsse vom 2. Dezember 2021 und 19. Mai 2022
- Ublituximab: Beschluss vom 1. August 2024

Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V

- Natalizumab: Beschluss vom 16. Oktober 2009

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tolebrutinib	Cenrifki wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose ohne Schübe in den letzten 2 Jahren.
Immuntherapeutika	
Siponimod L04AA42 Mayzent®	Dieses Arzneimittel wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) mit Krankheitsaktivität, nachgewiesen durch Schübe oder Bildgebung der entzündlichen Aktivität.

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2024-B-270 (Tolebrutinib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 22. November 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien.....	6
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	28
Referenzen	30

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EDSS	Expanded disability status scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Ivlg	Intravenöse Immunglobuline
KI	Konfidenzintervall
KIS	Klinisch Isoliertes Syndrom
LoE	Level of Evidence
MS	Multiple Sklerose
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMOSD	Neuromyelitis Optica Spektrum
PPMS	Primär progredienter Multipler Sklerose
RMS	Relapsing Multiple Sclerosis (Multiple Sklerose mit Schüben)
RR	Relatives Risiko
RRMS	Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (schubförmig remittierender Verlauf)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SPMS	Sekundär progredienter Multipler Sklerose
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung erwachsener PatientInnen mit nicht-schubförmiger sekundär progredienter Multipler Sklerose.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Multiple Sklerose* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 25.09.2024 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 1720 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 2 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine geeigneten Cochrane Reviews im vorliegenden AWG identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine geeigneten systematischen Reviews im vorliegenden AWG identifiziert.

3.3 Leitlinien

Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2023 [1,2].

Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen (AWMF-Registernummer 030-050)

Zielsetzung/Fragestellung

Ziel dieser Leitlinie ist es, das aktuelle Wissen zur Diagnostik und Therapie der MS und verwandter Erkrankungen zusammenzufassen. Selbst heute gibt es dabei allerdings für viele alltagsrelevante Fragen weiterhin nur wenig oder keine ausreichende Evidenz. Um auch diese Aspekte adressieren zu können, wurde die Leitlinie als konsensbasierte S2k-Leitlinie entwickelt, die durch mehrheitliche Entscheidungen handlungsorientierte Empfehlungen zu vielen versorgungsrelevanten Themen geben kann. [...] In diesem Sinne befasst sich die S2k-Leitlinie auch in der hier vorgelegten ersten Überarbeitung als Living Guideline mit den aktuellen Standards zur Diagnose, der Akuttherapie von Schüben und der prophylaktischen immunmodulatorischen Therapie der MS, der NMOSD und der MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen. Es werden dabei alle verfügbaren Immuntherapien dargestellt und hinsichtlich Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit bewertet. Die Beschreibung der Behandlung der MS in besonderen Lebenssituationen wie Schwangerschaft, Jugend und fortgeschrittenem Alter ist ein weiteres Ziel, und auch der symptomatischen Therapie der MS wurde breiter Raum gegeben.

Methodik

Die S2K-Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen und läuft zudem zum 30.11.2024 ab. In Ermangelung anderer systematischer und methodisch adäquater Quellen wird sie dennoch in der Evidenzsynopse dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

Zweite Aktualisierung als Living Guideline (Version 7.1). Überarbeitet: November 2023; Gültig bis: November 2024.

- Repräsentatives Gremium: trifft zu.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft nicht zu.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft teilweise zu.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu (Aktualisierung erfolgt ca. einmal jährlich, bei Bedarf auch eher. Die nächste Aktualisierung als Living Guideline ist für 2024 geplant).

Recherche/Suchzeitraum:

- Eine systematische Literaturrecherche und Analyse der Evidenz ist für die gewählte Leitlinien-Entwicklungsstufe S2k nicht obligatorisch
- Allen Erläuterungen und Empfehlungen der Leitlinie liegen PubMed-Recherchen zur publizierten Evidenz zugrunde [...]. Soweit für die jeweiligen Fragestellungen aus Sicht der Leitliniengruppe keine ausreichende Evidenz zur Verfügung stand, wurde auf Expertenmeinungen aus der Leitliniengruppe und den beteiligten Fachgesellschaften zurückgegriffen. Dieses Vorgehen war insbesondere und erneut für das Kapitel D „Symptombezogene Therapie“ notwendig.

LoE

- Eine systematische Evidenzgraduierung ist nicht ersichtlich.

GoR

- Die **Empfehlungsgraduierung** wurde nach AWMF-Regelwerk wie folgt dreistufig vorgenommen:

Die Empfehlungen dieser Leitlinie graduieren wie folgt (AWMF-konform):

- Starke Positiv-Empfehlung: „Soll“
- Abgeschwächte Positiv-Empfehlung: „Sollte“
- Offene Empfehlung: „Kann“
- Starke Negativ-Empfehlung: „Soll nicht“
- Abgeschwächte Negativ-Empfehlung: „Sollte nicht“

Quelle: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Das AWMF-Regelwerk Leitlinien.
<http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>.

- Die **Konsensstärken** wurden nach AWMF-Regelwerk wie folgt klassifiziert:

Zustimmungswert	Konsensstärke
> 95%	Starker Konsens
> 75% bis 90%	Konsens
> 50% bis 75%	Mehrheitliche Zustimmung
< 50%	Kein Konsens

Sonstige methodische Hinweise

- Ausgangspunkte der zweiten Aktualisierung waren die bisherigen Rückmeldungen aus der Anwendung der Leitlinie in ihrer Fassung von 2021 und der ersten Aktualisierung als Living Guideline 2022/2023 und die Ergebnisse des Implementierungsprojektes¹ der Leitlinie in ihrer Fassung von 2021.

1) Mokry C et al. (2021) Implementierungsstudie zur neuen Multiple Sklerose Leitlinie. DGNeurologie, 4: 241–245

Immuntherapie, Behandlungsschema und Therapieentscheidungen

Allgemeine Überlegungen zur Immuntherapie

Von den Ergebnissen der großen Therapiestudien lassen sich einige Grundprinzipien zum Einsatz von MS-Immuntherapeutika ableiten. Prinzipiell sind die Effekte von Immuntherapeutika auf die entzündlichen Vorgänge größer, je früher diese im Krankheitsverlauf eingesetzt werden (Hemmer et al. 2014). Die Effekte auf Schubraten, durch Schübe verursachte Behinderungsprogression oder MRT-Parameter im Studienzeitraum sind somit am größten bei schubförmig verlaufender MS und nur noch gering bis marginal bei Betroffenen mit primär oder nicht aktiver sekundär progredienter MS (Bates et al. 2011). Ein weiterer eng mit der Krankheitsdauer verknüpfter Parameter für die Wirksamkeit von Immuntherapeutika stellt das Alter der Betroffenen dar. Metaanalysen haben ergeben, dass die Wirksamkeit von Immuntherapeutika mit zunehmendem Alter abnimmt (Weidemann et al. 2017). Im Einklang mit dieser Analyse zeigen sich stärkere Effekte der Immuntherapeutika bei Kindern und jungen Erwachsenen

(Citris et al. 2015; Gärtner et al. 2018). Im Gegensatz zur abnehmenden Wirksamkeit steigt das Risiko von Infektionen und Neoplasien im Alter im Rahmen der Immunseneszenz an (Kline et al. 2016; Pawelec et al. 2017).

Hinsichtlich des Einsatzes von Immuntherapeutika bei der MS ist weiterhin zu bedenken, dass alle zugelassenen Substanzen nur über einen Zeitraum von zwei bis drei Jahren im Rahmen randomisierter, Placebo- oder mit aktiver Substanz kontrollierter Studien untersucht wurden (Gerardi et al. 2018). Allerdings deuten große Registerstudien, die für die meisten Substanzen vorliegen, darauf hin, dass Immuntherapeutika über diesen Zeitraum hinaus wirksam sind. Auch scheint es unter pathophysiologischen Aspekten plausibel, dass die konsequente Prävention entzündlicher Läsionen im ZNS positive Effekte auf den Langzeitverlauf hat.

Weiterhin ist zu beachten, dass sich die Diagnosekriterien im Laufe der letzten zwei Jahrzehnte stark geändert haben, sodass die in vielen Studien untersuchten Kollektive nicht mehr mit heutigen KIS- oder MS-Betroffenen vergleichbar sind. Auch zeigte sich über die letzten Jahrzehnte, bei aller individuellen Variabilität der Krankheitsverläufe, eine zunehmend bessere Prognose für neu diagnostizierte KIS- und MS-Betroffene, sodass Vergleiche mit historischen Kollektiven kaum möglich sind. Leider fehlen bis heute verlässliche Marker zur individuellen Vorhersage des Langzeitverlaufs, auch wenn klinische, MRT- und Liquorparameter durchaus zur prognostischen Stratifizierung beitragen können (Tintoré et al. 2015). Weiterhin fehlen bisher Prädiktoren für das individuelle Ansprechen auf eine spezifische Immuntherapie. [...]

Das Dilemma der unzureichenden Definitionen der entzündlichen Aktivität

Die Einteilung der MS-Verlaufsformen nach Lublin unterscheidet bezüglich der entzündlichen Aktivität lediglich aktiv von nicht aktiv, festgemacht am Auftreten von Schüben und/oder MRT-Aktivität. Zulassungsstudien mit Immuntherapeutika zur Behandlung der RMS schlossen grundsätzlich Personen mit entzündlicher Aktivität ein, selektierten jedoch ganz überwiegend nicht nach klinischen Konstellationen wie z. B. Therapieversagen unter Vorbehandlungen, Ausmaß der Behinderungsprogression oder möglichen Prädiktoren des Erkrankungsverlaufs.

Unabhängige Therapieoptimierungsstudien nach der Zulassung, die Evidenz für Therapieentscheidungen in speziellen Behandlungssituationen generieren könnten, wurden für die MS-Immuntherapeutika nicht aufgelegt. Infolge höherer Sicherheitsrisiken nahmen die Zulassungsbehörden für einige Präparate Anwendungseinschränkungen auf Subgruppen mit messbar höherer Krankheitsaktivität vor, die sie als hochaktiv bezeichneten, ohne dass für diese Subgruppen eigene Studien durchgeführt worden waren. Die Definitionen von hochaktiv in den Fachinformationen unterscheiden sich von Präparat zu Präparat, sind teilweise unkonkret und messen dem Surrogatparameter MRT-Aktivität einen sehr hohen Stellenwert zu. Trotz seiner Unschärfe und fehlenden Evidenz ist der Begriff in alltägliche Versorgungsentscheidungen eingegangen und unterliegt dem Ermessensspielraum der Neurologinnen und Neurologen.

In der vorliegenden Leitlinie wurde versucht, einen nach Krankheitsschwere differenzierten und nachvollziehbaren Therapiealgorithmus für die Immuntherapie der schubförmigen MS einzuführen. Dieser Algorithmus berücksichtigt das Ausmaß der Krankheitsaktivität; eine Definition für einen hochaktiven Verlauf wird jedoch nur für therapienaive Betroffene vorgenommen.

Als Richtschnur für die behandelnden Neurologinnen und Neurologen, die betroffenen Patientinnen und Patienten und für gesundheitspolitische Entscheidungsgremien wie den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wäre eine allgemeingültige Definition von hochaktiv in der Leitlinie zwar wünschenswert gewesen. Die Daten- und Studienlage lässt eine solche verbindliche Eingruppierung jedoch (noch) nicht zu.

Behandlungsschema und konkretes Vorgehen

Ziel und Indikation

Die zur Verfügung stehenden Immuntherapeutika können die MS nicht heilen, aber ihren Verlauf modifizieren. Die Indikationsstellung zur Therapie und die Wahl des Therapeutikums unterliegen daher immer einer Abwägung zwischen mutmaßlich resultierendem Nutzen (unter Berücksichtigung der aus (Zulassungs-)Studien bekannten Wirksamkeitsdaten) und Risiken (kurz- und langfristige Verträglichkeit und Sicherheit) (Lucchetta et al. 2019) bzw. Belastungen.

Zudem ist der Krankheitsverlauf der MS variabel. Kohortenstudien belegen dabei einerseits einen langfristigen Nutzen einer frühen Immuntherapie nach Diagnosestellung (Sørensen et al. 2020), zeigen aber andererseits auch, dass ein Teil der Personen mit KIS und MS auch ohne Immuntherapie einen eher milden Verlauf (geringe Krankheitsaktivität, wenige und milde Schubereignisse ohne relevante Beeinträchtigung körperlicher Funktionen) entwickeln kann (Reynders et al. 2017; Chung et al. 2020).

Vor diesem Hintergrund präzisiert die Leitliniengruppe die europäischen ECTRIMS/EAN-Leitlinien zur pharmakologischen Therapie der MS (Montalban et al. 2018) mit folgenden Empfehlungen:

Empfehlung A14 (Konsens): Ziele der Immuntherapie sollen die Verhinderung bzw. Reduktion von klinischer Krankheitsaktivität (Schübe und Krankheitsprogression) und der Erhalt der Lebensqualität sein. Ein weiteres Ziel sollte die Reduktion der per Magnetresonanztomographie messbaren subklinischen Krankheitsaktivität sein. Vor Beginn einer Therapie sollen mit dem oder der Betroffenen realistische Therapieziele vereinbart werden.

Geprüft 2023

Empfehlung A15 (starker Konsens): Beim Einsatz der Immuntherapeutika sollen neben den zu erwartenden Therapieeffekten immer auch Verträglichkeit, Familienplanung, Sicherheit und schwerwiegende Nebenwirkungen/Komplikationen adressiert werden. Vor- und Nachteile einer Immuntherapie sollen mit dem oder der Betroffenen ausführlich diskutiert werden.

Modifiziert 2023

Die Erfordernisse an eine gesetzeskonforme Aufklärung über medizinische Maßnahmen, ohne die die Einwilligung von Patientinnen und Patienten nicht gültig ist, sind im §630e des BGB festgelegt. Die Anforderungen an ein Aufklärungsgespräch über die Immuntherapien bei MS sind aufgrund therapeutischer Unsicherheiten und potenziell schwerwiegender Therapiefolgen sehr hoch. Medizinethisch ist es geboten, eine Therapie im Einzelfall nur dann zu verabreichen, wenn die individuell betroffene Person einen potenziellen Nutzen zu erwarten hat, der das potenzielle Nebenwirkungsrisiko übersteigt. Risiken, die durch Nebenwirkungen, Spätfolgen oder Rebound-Phänomene nach dem Absetzen der Immuntherapie entstehen können, sind ein genauso selbstverständlicher Teil des Aufklärungsgesprächs vor dem Start einer Immuntherapie, wie der zu erwartende Nutzen

bzw. mögliche Schaden durch Therapieverzicht. Auf diese Weise sollen Betroffene in die Lage versetzt werden, nach einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung eine informierte Entscheidung gemäß ihren persönlichen Präferenzen zu treffen.

Empfehlung A16 (Konsens): Bei Personen mit KIS oder MS soll eine Immuntherapie begonnen werden. Ein Zuwarten ohne Immuntherapie kann unter engmaschiger Überwachung des Verlaufs nach Diskussion mit dem Betroffenen 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) und Liquorparameter in die Entscheidung einbezogen werden.

Geprüft 2023

Bei Personen mit KIS ist zu beachten, dass nur einige Beta-Interferone und die Glatirameroide für die Behandlung zugelassen sind. Ansonsten folgt die Therapie der schubförmigen MS.

Einteilung der Immuntherapeutika

Die Immuntherapeutika unterscheiden sich in ihrer Wirkstärke. In den Zulassungsstudien wurden in erster Linie die Effekte der Immuntherapeutika auf entzündliche Aktivität in einem Therapiezeitraum von zwei Jahren gezeigt. Es ist anzunehmen, dass eine innerhalb von zwei Jahren auftretende Verschlechterung neurologischer Funktionen gerade in der Frühphase der MS oder beim KIS nicht Ausdruck einer sekundären Progression ist, sondern eine durch die Schubaktivität verursachte Behinderungszunahme (Lublin et al. 2014; Koch-Hendriksen et al. 2019; aber auch: Kappos et al. 2020).

Entsprechend kann für den Vergleich der Immuntherapeutika die Reduktion der Schubrate als primärer Parameter für eine Kategorisierung der Substanzen im Hinblick auf die Therapie der RRMS verwendet werden.

Statement A17 (starker Konsens): Anhand ihrer relativen Reduktion der entzündlichen Aktivität (Schubrate, MRT-Aktivität, schubbedingte Progression) in den Zulassungsstudien lassen sich die Immuntherapeutika nach drei Wirksamkeitskategorien unterscheiden.

Geprüft 2023

Empfehlung A18 (starker Konsens): Nach den Effekten auf die Reduktion der Schubrate sollen die Immuntherapeutika in drei Kategorien eingeteilt werden:

- Wirksamkeitskategorie 1 (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Plazebo von 30–50 %): Beta-Interferone einschl. Peg-Interferon, Dimethylfumarat (kombinierte Analyse der Zulassungsstudien) / Diroximelfumarat, Glatiramerolide, Teriflunomid
- Wirksamkeitskategorie 2 (relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Plazebo von 50–60 %): Cladribin, S1P-Rezeptor Modulatoren²
- Wirksamkeitskategorie 3 (Reduktion der Schubrate um > 60 % im Vergleich zu Plazebo oder > 40 % im Vergleich zu Substanzen der Kategorie 1: Alemtuzumab, CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Ofatumumab, Rituximab³, Ublituximab), Natalizumab

Modifiziert 2023

² Fingolimod, Ozanimod, Ponesimod. Bzgl. Siponimod siehe *Therapieentscheidungen bei sekundär progredienter MS A.3.2.6*

³ off-label

Die Wirksamkeitskategorien sind nicht als Therapiesequenz zu verstehen. Die Einteilung dient vielmehr als praktische Hilfestellung bei der Auswahl des richtigen Therapeutikums und reflektiert dabei die Erfahrung der Autorinnen und Autoren. Es gibt keine kontrollierten Vergleichsstudien zwischen allen Präparaten, und nicht alle Studien unterstützen diese Einteilung. In der Regel ist die Rate schwerer Nebenwirkungen bei Therapeutika der Wirksamkeitskategorie 1 niedriger als bei Substanzen der Wirksamkeitskategorien 2 und 3. Dies trifft allerdings nicht unbedingt auch für die Verträglichkeit im Alltag zu, die für Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 durchaus schlechter sein kann als für Substanzen anderer Gruppen.

Vor dem Hintergrund der zahlreichen zur Verfügung stehenden Alternativen können außerdem einzelne Immuntherapeutika aufgrund einer aus der heutigen Sicht unzureichenden Studienqualität und/oder besonderer Sicherheitsrisiken generell als Reservepräparate bezeichnet oder als nicht wirksam eingeordnet werden:

Empfehlung A19 (Konsens): Mitoxantron soll wegen seiner schlechten Studienlage und der hohen Toxizität nur als Reservemedikament für Ausnahmefälle eingesetzt werden. Azathioprin, das in seiner Wirksamkeit allenfalls der Wirksamkeitskategorie 1 zuzuordnen ist, sollte ebenfalls wegen der schlechten Studienlage nur in Ausnahmefällen zum Einsatz kommen, z. B. bei Patienten mit einer Zweiterkrankung, die mit dem Medikament gut behandelbar ist (z. B. Morbus Crohn, Myasthenia gravis). Intravenöse Immunglobuline (Ivlg) sollen bei Patienten nicht mehr zur verlaufsmodifizierenden Therapie der MS angewendet werden.⁴

Geprüft 2023

Therapieentscheidungen bei sekundär progredienter MS (SPMS) (s. Abbildung A3)

Für die SPMS liegen bisher nur für Beta-Interferone, Siponimod und – mit Einschränkungen – für Mitoxantron ausreichend große randomisierte und kontrollierte Studien vor. Interferon-beta 1b ist für die Behandlung der SPMS zugelassen, solange diese mit Schüben einhergeht; Interferon-beta 1a s. c. für die Behandlung der RMS. Allerdings zeigen diese Substanzen allenfalls eine marginale Wirksamkeit und können zur Verschlechterung verschiedener MS-Symptome (u. a. Fatigue, Spastik, Depression) führen. Siponimod ist für die Behandlung der aktiven SPMS, definiert durch Schübe oder MRT-Aktivität, zugelassen. Die Wirksamkeit ist moderat. Mitoxantron ist zwar für die Behandlung einer hochaktiven schubförmigen MS, die zu einer sich rasch entwickelnden Behinderung führt, zugelassen, die Wirksamkeit von Mitoxantron bei nicht aktiver SPMS ist jedoch nicht belegt, und die Anwendung von Mitoxantron in der MS-Therapie ist grundsätzlich nicht mehr zu empfehlen (siehe Empfehlung A19).

Formal haben Cladribin, Ocrelizumab, Ofatumumab und Ponesimod eine Zulassung für RMS, die die SPMS mit überlagerten Schüben einschließt. Für diese Substanzen liegen allerdings keine expliziten SPMS-Studien für aktive SPMS vor. Bei nicht aktiver SPMS wurden diese Substanzen bisher gar nicht untersucht. Zudem ergeben sich aus zumindest einer multizentrischen Kohortenstudie Hinweise auf eine Verzögerung der Behinderungsprogression bei SPMS unter Rituximab (Naegelin et al. 2019).

Empfehlung A48 (starker Konsens): Für Therapieentscheidungen bei der SPMS soll eine Klassifizierung in *aktive* und *nicht aktive* SPMS erfolgen.

Geprüft 2023

Statement A49 (Konsens): Nach der aktuellen Studienlage stehen nur für die *aktive* SPMS, definiert durch den Nachweis von Schubaktivität oder neuen Läsionen in der MRT, wirksame Immuntherapeutika zur Verfügung.

Geprüft 2023

Empfehlung A50 (Konsens): Bei nicht therapierten Personen mit *aktiver* SPMS in Form von Schüben kann der Einsatz von Siponimod, Beta-Interferonen, Cladribin, Ponesimod und CD20-Antikörpern erwogen werden. Junges Lebensalter, kurze Krankheitsdauer, geringer Behinderungsgrad, überlagerte Schübe oder rasche Zunahme der Behinderung und der Nachweis von entzündlicher Aktivität in der MRT stellen Argumente für eine Immuntherapie dar.

Geprüft 2023

Empfehlung A51 (Konsens): Bei nicht behandelten Personen mit *nicht aktiver* SPMS sollte keine Immuntherapie eingeleitet werden. Im individuellen Fall kann jedoch, da Therapiealternativen fehlen, bei Betroffenen mit rascher Zunahme von Behinderung mit drohendem Verlust von Selbstständigkeit ein Therapieversuch, zunächst begrenzt auf zwei Jahre, mit einem CD20- Antikörper analog zur PPMS erwogen werden.¹⁷ Die fehlende Evidenz und die Risiken der Therapie sollten ausführlich mit der oder dem Betroffenen besprochen werden.

Geprüft 2023

Empfehlung A52 (starker Konsens): Bei RMS-Betroffenen, die unter einer laufenden Immuntherapie in eine SPMS konvertieren, soll die Immuntherapie überprüft werden.

Geprüft 2023

Empfehlung A53 (Konsens): Bei Personen, die unter einer Therapie mit Wirksamkeitskategorie 1 Medikamenten eine *nicht aktive* SPMS entwickeln, sollte die Therapie beendet werden. Danach sollen Patientinnen und Patienten engmaschig klinisch und MR-tomographisch überwacht werden, um die Entwicklung einer *aktiven* SPMS zu erkennen und eine hieran angepasste Immuntherapie beginnen zu können¹⁸.

Geprüft 2023

¹⁷ Rituximab off-label

¹⁸ Auf die Möglichkeit einer Individuallösung gemäß Empfehlung A51 wird verwiesen.

Empfehlung A54 (**starker Konsens**): Bei Patientinnen und Patienten, die unter einer Therapie mit Cladribin und Alemtuzumab eine *nicht aktive* SPMS entwickeln, sollte diese Therapie nicht fortgesetzt werden.

Geprüft 2023

Empfehlung A55 (**Konsens**): Bei Personen, die unter einer Therapie mit Fingolimod, Ozanimod oder Natalizumab eine SPMS entwickeln, kann eine Beendigung der Therapie erwogen werden. Insbesondere bei Natalizumab und Fingolimod soll hierbei die Gefahr eines Rebounds mit entsprechender klinischer Verschlechterung gegen die Risiken der Weiterführung der Therapie abgewogen werden.

Geprüft 2023

Therapieentscheidungen bei primär progredienter MS (PPMS) (s. Abbildung A3)

Empfehlung A44 (**Konsens**): Zur Behandlung der primär progredienten MS sollen nach der aktuellen Studienlage nur CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Rituximab¹⁴) eingesetzt werden.

Geprüft 2023

Eine Wirksamkeit von CD20-Antikörpern konnte bei PPMS-Betroffenen in jüngerem Lebensalter und/oder vorhandener entzündlicher Aktivität in der MRT gezeigt werden. In der Ocrelizumab-PPMS-Studie (Montalban et al. 2017) fanden sich aber nur marginale Therapieeffekte in der Gruppe der Behandelten jenseits des 45. Lebensjahrs. In der Rituximab-PPMS-Studie (Hawker et al. 2015) zeigte sich kein Therapieeffekt jenseits des 50. Lebensjahrs. Zugleich ist von einer altersabhängigen Zunahme der Komplikationsrate auszugehen.

Junges Lebensalter, kurze Krankheitsdauer, geringer Behinderungsgrad (EDSS) sowie der Nachweis von entzündlicher Aktivität in der MRT sind damit Argumente für das Einleiten dieser Therapie.

Empfehlung A45 (**Konsens**): Bei Betroffenen jenseits des 50. Lebensjahrs – insbesondere beim Fehlen von entzündlicher MRT-Aktivität – sollte die Indikation für CD20-Antikörper (Ocrelizumab, Rituximab¹⁵) bei PPMS sehr streng gestellt werden.

Geprüft 2023

Empfehlung A46 (Konsens): Da Therapiealternativen fehlen, kann im individuellen Fall bei PPMS-Betroffenen jenseits des 50. Lebensjahrs bei rascher Zunahme von Behinderung mit drohendem Verlust von Selbstständigkeit ein Therapieversuch mit CD20-Antikörpern (Ocrelizumab, Rituximab¹⁶), zunächst begrenzt auf zwei Jahre und unter klarer Vereinbarung der Therapieziele, erwogen werden.

Geprüft 2023

Empfehlung A47 (Konsens): Andere Substanzen (insb. Mitoxantron, wiederholte Methylprednisolon-Pulstherapie, Beta-Interferone, Glatirameramide, intrathekale Steroidtherapie) sollten bei der PPMS nicht zur Immuntherapie verwendet werden, da die Evidenz für eine Wirksamkeit fehlt und die Therapien mit relevanten Nebenwirkungen und Einschränkung der Lebensqualität verbunden sind.

Geprüft 2023

Anmerkung zum Off-label Use von Rituximab

Die Leitliniengruppe hat sich dafür entschieden, die CD20-Antikörper Ocrelizumab, Ofatumumab, Ublituximab und Rituximab als eine gemeinsame Substanzklasse anzusehen und zu bewerten, auch wenn Rituximab für die Behandlung der MS nicht zugelassen ist – es sich also um einen sogenannten Off-label Use (OLU) handelt.

Tragende Gründe für diese Einschätzung waren, dass die Entwicklung und die klinische Evaluation von Ocrelizumab klar auf den Vorbefunden der Phase II Studien mit Rituximab beruhen. Auch hinsichtlich der wesentlichen pharmakologischen Eigenschaften sind die beiden therapeutischen Antikörper „quasi identisch“, und große Kohortenstudien belegen die langfristige Wirksamkeit von Rituximab in der MS-Therapie. Inzwischen liegt auch eine randomisierte Phase III Studie vor, die eine Überlegenheit von Rituximab über Dimethylfumarat nachweisen konnte (Svenningsson et al. 2022). Außerdem war es bis zur Zulassung und Markteinführung von Ocrelizumab gängige Praxis, MS-Betroffene mit Rituximab zu behandeln. Die

¹⁴ off-label

¹⁵ off-label

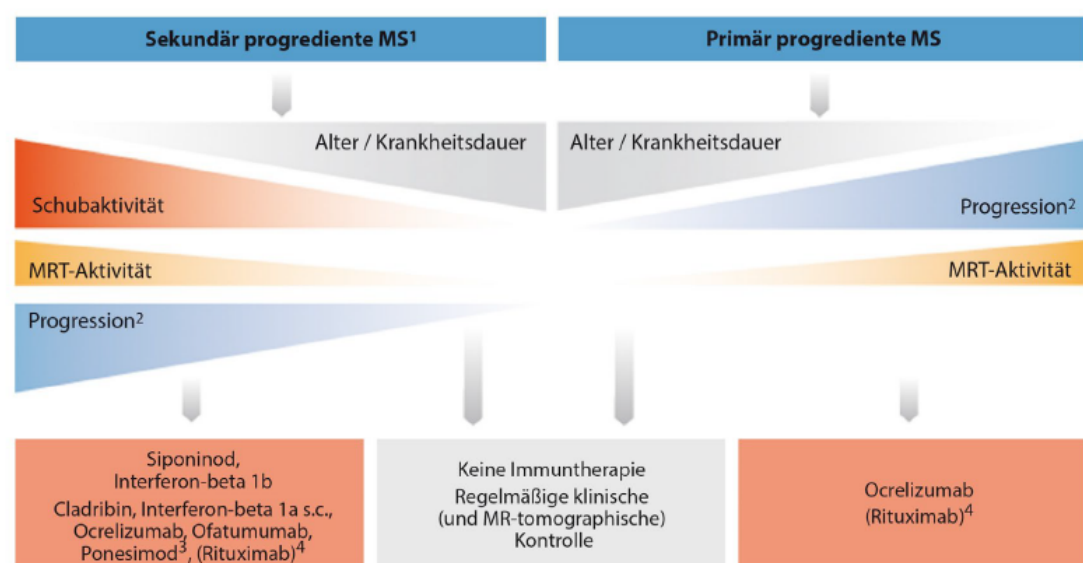
¹⁶ off-label

Möglichkeit zu schaffen, die Therapie dieser Patientinnen und Patienten leitliniengerecht fortzusetzen, ohne ein nie gänzlich auszuschließendes Risiko eines Therapiewechsels in Kauf nehmen zu müssen, erschien der Leitliniengruppe als wesentlich. Inzwischen wurde Rituximab auch neben Glatirameracetat und Cladribin als die ersten drei Medikamente zur Behandlung der MS von der WHO auf die Liste der essenziellen Medikamente (Essential Medicines List, EML) aufgenommen.

Gleichwohl sind bei einer Anwendung von Rituximab im Off-label Use Haftungsaspekte und die OLU-typischen besonderen Bedingungen der Erstattungsfähigkeit zu beachten. Eine Erstbehandlung mit Rituximab ist dabei nicht primär behandlungsfehlerhaft und das Haftungsrisiko klar umschrieben, stellt jedoch besondere Anforderungen an die schriftliche Aufklärung des oder der Behandelten (Walter et al. 2020).

Die Leitlinie empfiehlt nicht, Rituximab dem Ocrelizumab, Ofatumumab oder Ublituximab grundsätzlich vorzuziehen – hierfür gäbe es zurzeit keinerlei medizinische Begründung. Bezüglich der Anwendung von Rituximab gemeint ist nur ein „Auch“, kein „Anstatt“ – und stets unter Bedingungen eines Off-label Use.

Abbildung A3: Therapiealgorithmus bei chronisch progredienter MS



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 RMS 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 oder der Betroffenen zu erhalten (A51).

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

⁴ off-label

Symptombezogene Therapie

Einleitung

Die symptombezogene Behandlung ist ein wichtiger Bestandteil der Betreuung von MS-Betroffenen. Hier stehen nicht nur medikamentöse, sondern vor allem auch nicht medikamentöse Maßnahmen wie z. B. Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie, Psychotherapie, neuropsychologische Therapie und psychosoziale Betreuung (einschl. Selbsthilfe) zur Verfügung, darüber hinaus auch Neuromodulation und Hilfsmittelversorgung, die multimodale Rehabilitation und die Palliativversorgung.

Statement D1 (**starker Konsens**): Die symptombezogene Therapie stellt eine wichtige und unverzichtbare Therapiesäule bei der Betreuung von MS-Betroffenen dar und umfasst medikamentöse und nicht medikamentöse Verfahren.

Geprüft 2023

Spastik

Empfehlung D6 (**Konsens**): Neben der Vermeidung spastikauslösender Ursachen soll regelmäßige Physiotherapie (je nach individueller Situation 2–3 x pro Woche, ggf. als Doppelbehandlung über 60 Minuten) durchgeführt werden, unterstützt von eigenständigem täglichem Üben.

Geprüft 2023

Empfehlung D7 (**Konsens**): Bei funktionell beeinträchtigender Spastik soll unterstützend eine medikamentöse Therapie mit oralen bzw. oromukosalen („add-on“) Antispastika unter vorsichtiger Eindosierung (cave: Stützfunktion der Spastik, Fatigue) angeboten werden, vorzugsweise in Absprache mit dem/der behandelnden Physiotherapeuten/Physiotherapeutin. Dabei soll mit Baclofen bzw. Tizanidin begonnen und ggf. kombiniert werden. Bei unzureichender Wirksamkeit und funktionell weiterhin beeinträchtigender Spastik soll die Medikation um Sativex® ergänzt werden.

Geprüft 2023

Empfehlung D8 (**Konsens**): Bei paroxysmaler Spastik kann Gabapentin erwogen werden.³⁸

Geprüft 2023

Empfehlung D9 (**starker Konsens**): Bei Unverträglichkeit oder mangelnder Wirksamkeit oraler bzw. oromukosaler Antispastika können andere Cannabinoide erwogen werden.

Geprüft 2023

Empfehlung D10 (**Konsens**): Bei unzureichendem Ansprechen auf Physiotherapie oder nicht tolerablen Nebenwirkungen der oralen bzw. oromukosalen Medikation sollten invasive Verfahren wie Botulinumtoxin A (fokale Spastik) oder intrathekales Baclofen in Betracht gezogen werden.

Geprüft 2023

Empfehlung D11 (**Konsens**): Intrathekales Triamcinolon³⁹ kann in Einzelfällen erwogen werden.

Geprüft 2023

Gangstörung und eingeschränkte Mobilität

Empfehlung D12 (**starker Konsens**): Die nicht medikamentöse Therapie soll gemäß den Empfehlungen der DGNR-Leitlinie⁴⁰ erfolgen.

Geprüft 2023

Empfehlung D13 (**Konsens**):

Zusätzlich soll ein Behandlungsversuch mit Fampridin angeboten werden, vor allem bei eingeschränkter, aber noch erhaltener Gehfähigkeit (EDSS 4,0–7,0; on-label). Dieser sollte standardisiert über mindestens zwei Wochen mit Dokumentation des Behandlungserfolgs (Ganggeschwindigkeit anhand standardisierter Gehstrecke über z. B. 7,62 m (*Timed 25-Foot Walk*) oder 10 m) erfolgen.

Auch zur Verbesserung von Standsicherheit oder Handfunktion kann ein Behandlungsversuch mit Fampridin erwogen werden.⁴¹

Geprüft 2023

Empfehlung D14 (**Konsens**): Bei im Vordergrund stehender Fußheberschwäche sollte angesichts häufig begleitender proximaler Paresen der funktionelle Nutzen einer *funktionellen Elektrostimulation* (FES) vor der Versorgung mit klassischer Orthese erprobt werden.

Geprüft 2023

Ataxie und Tremor

Empfehlung D15 (**Konsens**): Bei beeinträchtigender Ataxie sollen regelmäßige und dauerhafte koordinationsfördernde Physio- und Ergotherapie erfolgen. Eisanwendungen vor manuellen Tätigkeiten sowie Handgelenks- oder andere Gewichte sollen erst nach physio- bzw. ergotherapeutischer Erprobung eingesetzt werden.

Geprüft 2023

Empfehlung D16 (**starker Konsens**): Bei beeinträchtigendem Tremor kann ein Therapieversuch mit Propanolol, Primidon, Topiramat oder Levetiracetam unter Beachtung der Nebenwirkungen erwogen werden, auch in Kombination. Bei fortbestehender Therapieresistenz des Tremors kann ein Versuch mit Botulinumtoxin erwogen werden.⁴²

Geprüft 2023

Empfehlung D17 (**Konsens**): Bei funktionell stark beeinträchtigendem Tremor und Wirkungslosigkeit bzw. intolerablen Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie kann die Vorstellung in einem Zentrum zur Tiefen Hirnstimulation erwogen werden.

Geprüft 2023

Fatigue

Empfehlung D18: Symptome und Beeinträchtigungen der Fatigue sollen erfragt werden (**starker Konsens**). Dabei sollte der Einsatz eines standardisierten Fragebogens erfolgen (**Konsens**). Unterstützend kann eine neuropsychologische Untersuchung mit Testung der Aufmerksamkeitsintensität erwogen werden (**Konsens**).

Geprüft 2023

Empfehlung D19 (starker Konsens): Zur Behandlung beeinträchtigender Fatigue sollen nicht medikamentöse Maßnahmen wie Energiemanagement-Programme, kognitive Verhaltenstherapie, Achtsamkeitstraining und ggf. ein Aufmerksamkeitstraining angeboten werden. Betroffene sollen zu den positiven Effekten von körperlichem Training (Ausdauertraining in Kombination mit Krafttraining) und kühlenden Maßnahmen beraten werden.

Geprüft 2023

Empfehlung D20 (Konsens): In Einzelfällen können Therapieversuche mit Amantadin⁴³ (100–200 mg/d, cave: Unruhe, Schlafstörungen, Ödeme, Harnretention bei Prostatahypertrophie oder Augendruckerhöhung) oder Modafinil⁴⁴ (50–200 mg/d, cave: Kopfschmerzen, Schwindel, Nervosität, Herzerkrankungen, Lebererkrankungen) erwogen werden.

Geprüft 2023

Empfehlung D21 (Konsens): Antidepressiva (v. a. SSRI) können bei (gleichzeitig oder alleinig) vorhandener depressiver Verstimmung eingesetzt werden, nicht aber bei alleiniger Fatigue.

Geprüft 2023

Kognitive Einschränkungen

Empfehlung D23 (Konsens): Bestehen kognitive Einschränkungen, soll eine neuropsychologische Behandlung, ggf. mit Kompensationstraining (z. B. Einsatz von Memotechniken) und störungsspezifischem Computertraining, erfolgen. In komplexen Fällen soll eine ambulante oder stationäre Rehabilitation durchgeführt werden. Daneben sollten die Betroffenen zu eigenständiger körperlicher Aktivität angehalten werden.

Geprüft 2023

Empfehlung D24 (Konsens): Medikamentöse Therapien sollen bei kognitiven Einschränkungen nicht eingesetzt werden.

Geprüft 2023

Störungen der Sexualität

Empfehlung D27 (**Konsens**): Zur Verbesserung sexueller Funktionen kann die Anwendung von Beckenbodentraining und transkutaner Stimulation des N. tibialis (TPTNS) erwogen werden.

Geprüft 2023

Empfehlung D28 (**starker Konsens**): Eine Erektionsstörung soll begleitend zu einer sexualmedizinischen Beratung mit einem Phosphodiesterase-5 (PDE-5)-Inhibitor entsprechend der DGN-Leitlinie „Erektile Dysfunktion“ behandelt werden.⁴⁵

Geprüft 2023

Empfehlung D29 (**Konsens**): Bei verminderter Libido oder Dyspareunie kann zusätzlich zu einer sexualmedizinischen Beratung und Therapie die Applikation eines Hormonpräparates, z. B. Tibolon, erwogen werden.⁴⁶

Geprüft 2023

Neurogene Dysfunktion des unteren Harntrakts

Empfehlung D31 (**Konsens**): Bei Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie soll diese – insbesondere bei bestehender Begleitmedikation und/oder weiteren MS-Symptomen – mit dem oder der behandelnden Urologen/Urologin abgestimmt werden, insbesondere anticholinerge und antispastische Medikation, Behandlung von Harnwegsinfekten.

Geprüft 2023

Empfehlung D32 (**Konsens**): Bei fortbestehender Pollakisurie und Urge-Inkontinenz soll das weitere Procedere mit dem oder behandelnden Urologen/Urologin abgesprochen werden oder eine Vorstellung in einer neuro-urologischen Abteilung erfolgen (intermittierender Selbstkatheterismus, intravesikale Therapien, sakrale Neuromodulation).

Geprüft 2023

Empfehlung D33 (**Konsens**): Bei therapieresistenter Drangsymptomatik kann eine intermittierende Therapie mit Desmopressin nasal unter strikter Beachtung der Kontraindikationen (Herz- und/oder Niereninsuffizienz) erfolgen.

Geprüft 2023

Empfehlung D34 (starker Konsens): Die Indikation zur Harndauerableitung sollte aufgrund potenzieller Komplikationen streng und immer in interdisziplinärer Absprache gestellt werden. Eine suprapubische Ableitung ist einer transurethralen unbedingt vorzuziehen.

Geprüft 2023

Neurogene Darmfunktionsstörungen

Empfehlung D35 (Konsens): Bei neurogenen Darmfunktionsstörungen sind die folgenden Maßnahmen zu erwägen (Empfehlungsstärken in der Tabelle: A = soll; B = sollte; 0 = kann).

	Nicht medikamentöse Therapien	Medikamentöse Therapien
bei Obstipation	Ausreichende Flüssigkeit (1,5–2 l täglich) (A), ggf. zusätzlich Fruchtsaft (B). Ballaststoffreiche Mischkost (B). Bewegung, Physiotherapie, Stehständer, fremdkraftbetriebene Beintrainer (A). Beckenbodentraining, Kolonmassage, Biofeedback, Fußreflexzonenmassage (0). Bei fehlendem Effekt transanale Irrigation (B); manuelle Ausräumung (B), Hebe-/Senkeinläufe (0).	Bei hartem Stuhl: Lactulose oder Macrogol (cave: zu weicher Stuhl) (A). Zur Rektumentleerung Glycerinzäpfchen, ggf. Klistiere (B), ggf. stimulierende Laxantien alle 3–4 T (0). Bei schmerzhafter Sphinkterspastik Botulinumtoxin (B). Keine Antispastika (B). Bei starkem Meteorismus: Dimeticon (B).
bei Inkontinenz	Individuelle Ernährungsumstellung, keine Reizstoffe wie Kaffee, Alkohol und Kohlensäure, blähende oder darmanregende Nahrungsmittel (B). Vermeidung von zu weichem Stuhl (cave: Laxantien bei gleichzeitiger Obstipation) (A). gezieltes regelmäßiges Abführen, z. B. transanale Irrigation (B). Ggf. Beckenbodentraining und/oder Elektrostimulation (PPTNS) (B). Ggf. adäquate Versorgung mit Hilfsmitteln: bei gehfähigen Betroffenen z. B. intraanale Tampons (A).	Ggf. Loperamid nach jeder Diarrhoe (cave: spätere Obstipation) oder Anticholinergika (z. B. Butylscopolamin, Amitriptylin) (0).

Geprüft 2023

Augenbewegungsstörungen

Empfehlung D36 (starker Konsens): Bei erworbenem (Pendel-)Nystagmus können Gabapentin (900–1.200 mg/d) und Memantin (40–60 mg/d) probatorisch eingesetzt werden, beim Upbeat-/Downbeat-Nystagmus vorzugsweise Baclofen (3 x 5 mg/d), ggf. auch 4-Aminopyridin (2 x 10 mg).⁴⁹ Die jeweilige Therapie sollte nach sechs bis acht Wochen überprüft und bei fehlender Wirkung abgesetzt werden. Bei fehlender Wirkung kann auch eine Prismenversorgung erwogen werden.

Geprüft 2023

Empfehlung D37 (Konsens): Bei störenden Doppelbildern soll ein Therapieversuch durch Abdecken eines Auges in täglichem Seitenwechsel oder eine Prismenversorgung erfolgen.

Geprüft 2023

Schmerzen

Empfehlung D38 (starker Konsens): Die Therapie von Schmerzen bei der MS soll sich daher am WHO-Stufenschema der Schmerztherapie, der *Nationalen Versorgungsleitlinie Nicht-spezifischer Kreuzschmerz*⁵⁰ und an der Leitlinie *Diagnose und nicht interventionelle Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen*⁵¹ der DGN orientieren.

Geprüft 2023

Empfehlung D39 (starker Konsens): Die Therapie spastikbedingter Schmerzen bei der MS soll sich an den Leitlinienempfehlungen zur Therapie der Spastik in dieser Leitlinie orientieren.

Geprüft 2023

Empfehlung D40 (starker Konsens): Die Therapie von Kopfschmerzen bei der MS (Akuttherapie und Prophylaxe) soll sich an den DGN-Leitlinien *Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne*⁵² und *Therapie des episodischen und chronischen Kopfschmerzes vom Spannungstyp und anderer chronischer täglicher Kopfschmerzen*⁵³ orientieren.

Geprüft 2023

Dysarthrie/Dysarthrophonie

Empfehlung D41 (starker Konsens): Logopädische Diagnostik und individuelle Therapie sollen entsprechend der DGN-Leitlinie *Neurogene Sprechstörungen (Dysarthrien)*⁵⁴ erfolgen.

Geprüft 2023

Empfehlung D42 (mehrheitliche Zustimmung): Bei vorherrschender Hypophonie kann therapeutisch das *Lee-Silverman-Voice-Training* entsprechend geltenden Empfehlungen beim idiopathischen Parkinson-Syndrom erwogen werden.

Geprüft 2023

Empfehlung D43 (starker Konsens): Bei ausgeprägter Dysarthrie und unzureichender Besserung durch Logopädie kann ein Behandlungsversuch mit Fampridin⁵⁵ erwogen werden.

Geprüft 2023

Empfehlung D44 (Konsens): Falls durch Übungsbehandlung und medikamentöse Therapie keine ausreichende Kommunikation zu erzielen ist, soll eine Versorgung mit Kommunikationsmitteln einschließlich elektronischer Hilfen (mit intensiver Unterweisung in deren Gebrauch) erfolgen.

Geprüft 2023

Dysphagie

Empfehlung D45 (starker Konsens): Insbesondere bei zunehmendem EDSS sollen die genannten Dysphagie-Symptome einzeln und *aktiv* abgefragt werden. Bei Bejahung soll eine Dysphagie-Diagnostik (Logopädie, FEES) gemäß der DGN-Leitlinie *Neurogene Dysphagie*⁵⁶ erfolgen.

Geprüft 2023

Empfehlung D46 (Konsens): Bei Bestätigung der Dysphagie soll eine Schlucktherapie gemäß der Leitlinie *Neurogene Dysphagie*⁵⁷ der DGN erfolgen.

Geprüft 2023

Empfehlung D47 (**Konsens**): Bei nicht ausreichender Wirkung kann eine Elektrostimulation der pharyngealen Muskeln, in schweren Fällen auch ein Therapieversuch mit Botulinumtoxin A⁵⁸ in den M. cricopharyngeus bds. erwogen werden

Geprüft 2023

Depression

Empfehlung D48 (**starker Konsens**): Differenzialdiagnostisch sollen Anpassungsstörungen sowie eine MS-bedingte Fatigue von einer depressiven Störung abgegrenzt werden.

Geprüft 2023

Empfehlung D49 (**Konsens**): Bei depressiven Störungen soll die Behandlung entsprechend den Empfehlungen der *S3-Leitlinie/Nationalen Versorgungsleitlinie Unipolare Depression*⁵⁹ erfolgen.

Geprüft 2023

Empfehlung D50 (**Konsens**): Bei der Behandlung einer depressiven Störung bei MS sollte zusätzlich eine regelmäßige Bewegungstherapie erwogen werden.

Modifiziert 2023

Paroxysmale Symptome

Empfehlung D51 (**starker Konsens**): Die Therapie der Trigeminusneuralgie soll mit Carbamazepin oder anderen Antikonvulsiva, zunächst als Monotherapie, bei unzureichender Wirkung auch in Kombination erfolgen.

Geprüft 2023

Empfehlung D52 (**Konsens**): Bei weiter therapieresistenter Trigeminusneuralgie kann ein Versuch mit Misoprostol oder Mexiletin erfolgen.⁶⁰

Geprüft 2023

Empfehlung D53 (**Konsens**): Bei medikamentös therapieresistenter Trigeminusneuralgie können perkutane operative Verfahren oder die Radiochirurgie, bei eindeutigem Gefäß-Nervenkontakt die mikrovaskuläre Dekompression erwogen werden.

Geprüft 2023

Empfehlung D54 (**starker Konsens**): Bei anderen paroxysmalen Symptomen können die genannten Antikonvulsiva ebenfalls eingesetzt werden.

Geprüft 2023

Epileptische Anfälle

Empfehlung D55 (**starker Konsens**): Die Therapie epileptischer Anfälle bei MS soll entsprechend den Empfehlungen der DGN-Leitlinien *Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter*⁶¹ und *Status epilepticus im*

*Erwachsenenalter*⁶² erfolgen. Es sollte allerdings Carbamazepin möglichst vermieden werden.

Geprüft 2023

Multimodale Rehabilitation

Empfehlung D56 (**Konsens**): Die multimodale Rehabilitation soll immer auf individuell bestehende Beeinträchtigungen (Disabilities) im Sinne der ICF ausgerichtet sein. Auch sollten die Therapieziele gemeinsam von Patientin bzw. Patient und Ärztin bzw. Arzt im Rahmen eines strukturierten Prozesses entwickelt werden.

Geprüft 2023

Empfehlung D57 (**starker Konsens**): Eine Rehabilitation soll in folgenden Situationen angeboten werden:

- a. bei persistierender, funktionell bedeutsamer Beeinträchtigung nach einem Schub
- b. bei im Verlauf drohendem Verlust wichtiger Funktionen und/oder von Selbstständigkeit und/oder erheblicher Zunahme körperlicher/psychosomatisch bedingter Funktionsstörungen
- c. bei drohendem Verlust der sozialen und/oder beruflichen Integration
- d. bei funktionell gering Betroffenen mit der Zielsetzung der Krankheitsbewältigung und Psychoedukation
- e. bei schwerstbehinderten Betroffenen mit klar definierten Therapiezielen und der Notwendigkeit interdisziplinären Vorgehens

Geprüft 2023

Empfehlung D58 (**Konsens**): Bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Beeinträchtigung, insbesondere auch Einschränkung der Mobilität, sollte eine stationäre Rehabilitation durchgeführt werden.

Geprüft 2023

Empfehlung D59 (**Konsens**): Bei noch ausreichend mobilen Betroffenen mit geringen funktionellen Einschränkungen soll eine regelmäßige funktionelle Therapie im ambulanten Setting erfolgen.

Geprüft 2023

Empfehlung D60 (**starker Konsens**): Eine Behandlung in MS-Fachkliniken kann erfolgen, wenn komplexe Beschwerdebilder und/oder Komorbiditäten eine zeitnahe Diagnostik und/oder weitergehende medizinische Interventionen (z. B. parenterale/intrathekale Therapieformen) mit begleitender intensiver multimodaler Therapie notwendig machen.

Geprüft 2023

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 09 of 12, September 2024) am 24.09.2024

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees
2	(multiple NEXT scleros*):ti,ab,kw
3	#1 OR #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from Sep 2019 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 24.09.2024

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	multiple sclerosis[mh]
2	multiple scleros*[ti]
3	(multiple scleros*[tiab]) AND (ms[ti] OR rms[ti] OR rrms[ti] OR spms[ti] OR ppms[ti] OR spastic*[tiab] OR spasm*[tiab])
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebSCO[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR

#	Suchfrage
	proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
6	((#5) AND ("2019/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 24.09.2024

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	multiple sclerosis[mh]
2	multiple sclerosis*[tiab]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
5	(#4) AND ("2019/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 25.09.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen - Living Guideline; S2k-Leitlinie, Langfassung, Version 7.1 [online]. AWMF-Registernummer 030-050. Stand: 30.11.2023. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2023. [Zugriff: 25.09.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-050l_S2k_Diagnose-Therapie-Multiple-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte-Erkrankungen_2024-01.pdf.
2. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen - Living Guideline; S2k-Leitlinie, Leitlinienreport, Version 7.1 [online]. AWMF-Registernummer 030-050. Stand: 30.11.2023. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2023. [Zugriff: 25.09.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-050m_S2k_Diagnose-Therapie-Multiple-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte-Erkrankungen_2024-01.pdf.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2024-B-270

Verfasser	
Name der Institution	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
Datum der Erstellung	25. November 2024

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Behandlung erwachsener Patienten mit nicht-schubförmiger sekundär progredienter Multipler Sklerose
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i> Die Multiple Sklerose - kurz: MS - ist neben der Migräne die häufigste neurologische Erkrankung junger Menschen. In Deutschland geht man aktuell von 280.000 Menschen mit einer MS aus. In der Regel beginnt die Erkrankung zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, und Frauen sind davon zwei- bis dreimal häufiger als Männer betroffen [1]. Zumindest zu Beginn ist die MS in der Regel eine schubförmig verlaufende Erkrankung, man spricht dann von einer relapsierenden MS („relapsing MS“). Die entzündliche Aktivität des Schubes bildet sich spontan oder durch eine Therapie unterstützt zurück, und die neurologischen Defizite können sich erholen. Diese Erholung kann mit Blick auf die neurologische Funktion vollständig sein (RR-MS: „relapsing-remitting MS“), es kann jedoch auch ein neurologisches Defizit als Residuum des Schubes persistieren und sich so ein bleibendes neurologisches Defizit entwickeln. Der MS-Schub kann jedes neurologische System betreffen, also je nach Lokalisation des aktiven Entzündungsherd Defizite an Hirnnerven, Sensibilitätsstörungen, motorische Defizite, Störungen des Gangs und der Koordination sowie Blasen-/Mastdarmstörungen hervorrufen [1]. Neben der häufigsten Form der relapsierenden MS kennt man auch sogenannte progrediente Verlaufsformen, die sich entweder im Krankheitsverlauf aus einer RR-MS entwickeln (sogenannte sekundär progrediente MS („SP-MS“)) oder – selten – von Krankheitsbeginn an durch eine stetige langsame Verschlechterung der neurologischen Funktionen charakterisiert sind (sogenannte primär chronisch progrediente MS („PP-MS“)) [1].

Gemäß einer Auswertung von Daten der Betriebskrankenkassen litten 2017 in Deutschland ca. 80% der Menschen mit MS an einer RR-MS, ca. 15% an einer SP-MS und ca. 5% an einer PP-MS [2]. Dies zeigt sich auch in aktuellen Registerstudien [3].

Neben RR-MS, SP-MS und PP-MS sind das sogenannte *Klinisch Isolierte Syndrom* (KIS) und das *Radiologisch Isolierte Syndrom* (RIS) als frühe, der RR-MS vorausgehende (KIS) oder noch subklinische (RIS) Manifestationen im Krankheitskontinuum der MS bekannt. Auch diese Formen der MS profitierenden von einer prophylaktischen Immuntherapie.

Zudem lassen sich RR-MS, SP-MS und PP-MS hinsichtlich der Kriterien „Aktivität“ und „Progression“ weiter unterteilen. Dabei wird unter *Aktivität* das Auftreten von Schüben und/oder MRT-Aktivität (Kontrastmittel-aufnehmende Läsionen oder neue oder sich vergrößernde T2-Läsionen) verstanden, unter *Progression* eine schubunabhängige objektivierte Zunahme der Behinderung, jeweils bezogen auf einen definierten Zeitraum wie z. B. das vorausgehende Jahr [4]. Diese Unterteilung ist insbesondere bei Therapieentscheidungen für die SP-MS und PP-MS sinnvoll.

Es ergeben sich damit folgende Verlaufsformen [4]:

- Schubförmig remittierende MS (RRMS): aktiv/nicht aktiv
- Sekundär progrediente MS (SPMS): aktiv und progredient/aktiv und nicht progredient/nicht aktiv und progredient/nicht aktiv und nicht progredient
- Primär progrediente MS (PPMS): aktiv und progredient/aktiv und nicht progredient/nicht aktiv und progredient/nicht aktiv und nicht progredient

Diagnose der MS:

Die MS wird operationalisiert unter Anwendung der sogenannten McDonald Kriterien diagnostiziert (in der aktuell gültigen Version von 2017 [5]). Die diagnostischen Kriterien unterscheiden sich dabei zwischen RR-MS/SP-MS und PP-MS.

Für die Diagnose einer RR-MS wird benötigt:

Typische klinische Symptome und der Nachweis einer sogenannten zeitlichen und räumlichen Dissemination (DIT (dissemination in time) und DIS (dissemination in space)) von Läsionen im zentralen Nervensystem (Gehirn und Rückenmark). Die DIS wird in der Regel durch die MRT-Diagnostik nachgewiesen (mind. eine T2-hyperintense Läsion in mind. 2 von 4 der folgenden Areale: periventrikulär, kortikal/juxtakortikal, infratentoriell oder spinal); die DIT klinisch (zweiter Schub), MRT-diagnostisch oder durch den Nachweis von sogenannten liquorspezifischen Oligoklonalen Banden in der Nervenwasseruntersuchung.

Diese Kriterien müssen auch für die Diagnose einer SP-MS erfüllt sein. Zusätzlich muss aber eine schubunabhängige Progression über mindestens sechs bis 12 Monate dokumentiert sein [6].

Für die Diagnose einer PP-MS dagegen muss eine klinische Progression über mind. ein Jahr dokumentiert und zwei der drei folgenden Kriterien erfüllt sein [5]:

- 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

Therapie der MS:

Die Therapie der MS beruht auf drei Säulen [1]:

- die Therapie des Schubs
- die immunmodulatorische Intervalltherapie und
- die symptomatische Therapie

Die Therapie des Schubes unterscheidet sich zwischen den Verlaufsformen nicht (RR-MS und SP-MS; bei der PP-MS kommt es definitionsgemäß zu keinen Schüben). Dies gilt auch für die symptomatische Therapie, die jedoch an notwendiger Intensität und Breite von der RR-MS zur SP-MS und PP-MS deutlich zunimmt.

Die immunmodulatorische Intervalltherapie unterscheidet sich jedoch ganz wesentlich zwischen RR-MS, SP-MS und PP-MS – das immunmodulatorische Armamentarium ist für die RR-MS deutlich größer/diverser als für die SP-MS und PP-MS. Die meisten Immuntherapeutika sind nur für die Behandlung der relapsierenden MS zugelassen. Pointiert ließe sich sagen, dass die SP-MS und die PP-MS die Verlaufsformen der MS sind, die vor allem von einer symptomatischen Therapie profitieren, die RR-MS dagegen von einer optimierten Immuntherapie („treat-to-target“ [1]).

Was ist der Behandlungsstandard in der Behandlung erwachsener Patienten mit nicht-schubförmiger sekundär progredienter Multipler Sklerose unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Der Behandlungsstandard der SP-MS ist laut der S2k-Leitlinie „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [1]:

„Für die SPMS liegen bisher nur für Beta-Interferone, Siponimod und – mit Einschränkungen – für Mitoxantron ausreichend große randomisierte und kontrollierte Studien vor. Interferon-beta 1b ist für die Behandlung der SPMS zugelassen, solange diese mit Schüben einhergeht; Interferon-beta 1a s. c. für die Behandlung der RMS [RMS = relapsierende MS; Anmerkg. des Verfassers]. Allerdings zeigen diese Substanzen allenfalls eine marginale Wirksamkeit und können zur Verschlechterung verschiedener MS-Symptome (u. a. Fatigue, Spastik, Depression) führen. Siponimod ist für die Behandlung der aktiven SPMS, definiert durch Schübe oder MRT-Aktivität, zugelassen. Die Wirksamkeit ist moderat. Mitoxantron ist zwar für die Behandlung einer hochaktiven schubförmigen MS, die zu einer sich rasch entwickelnden Behinderung führt, zugelassen, die Wirksamkeit von Mitoxantron bei nicht aktiver SPMS ist jedoch nicht belegt, und die Anwendung von Mitoxantron in der MS-Therapie ist grundsätzlich nicht mehr zu empfehlen (...).

Formal haben Cladribin, Ocrelizumab, Ofatumumab und Ponesimod eine Zulassung für RMS, die die SPMS mit überlagerten Schüben einschließt. Für diese Substanzen liegen allerdings keine expliziten SPMS-Studien für aktive SPMS vor. Bei nicht aktiver SPMS wurden diese Substanzen bisher gar nicht untersucht. Zudem ergeben sich aus zumindest einer multizentrischen Kohortenstudie Hinweise auf eine Verzögerung der Behinderungsprogression bei SPMS unter Rituximab (Naegelin et al. 2019).

Empfehlung A48 (starker Konsens): Für Therapieentscheidungen bei der SPMS soll eine Klassifizierung in aktive und nicht aktive SPMS erfolgen.

Statement A49 (Konsens): Nach der aktuellen Studienlage stehen nur für die aktive SPMS, definiert durch den Nachweis von Schubaktivität oder neuen Läsionen in der MRT, wirksame Immuntherapeutika zur Verfügung.

Empfehlung A50 (Konsens): Bei nicht therapierten Personen mit aktiver SPMS in Form von Schüben kann der Einsatz von Siponimod, Beta-Interferonen, Cladribin, Ponesimod und CD20-Antikörpern erwogen werden. Junges Lebensalter, kurze Krankheitsdauer, geringer Behinderungsgrad, überlagerte Schübe oder rasche Zunahme der Behinderung und der Nachweis von entzündlicher Aktivität in der MRT stellen Argumente für eine Immuntherapie dar.

Empfehlung A51 (Konsens): Bei nicht behandelten Personen mit nicht aktiver SPMS sollte keine Immuntherapie eingeleitet werden. Im individuellen Fall kann jedoch, da Therapiealternativen fehlen, bei Betroffenen mit rascher Zunahme von Behinderung mit drohendem Verlust von Selbstständigkeit ein Therapieversuch, zunächst begrenzt auf zwei Jahre, mit einem CD20-Antikörper analog zur PP-MS erwogen werden. Die fehlende Evidenz und die Risiken der Therapie sollten ausführlich mit der oder dem Betroffenen besprochen werden.“

Damit lässt sich zusammenfassen, dass es für die sekundär progrediente MS (SP-MS) nur sehr begrenzte Optionen der immunmodulatorischen Therapie gibt, die in den Empfehlungen A49 und A50 wiedergegeben sind.

Leider ist die Fragestellung aber unscharf gestellt. Die Formulierung „erwachsene[r] Patienten mit nicht-schubförmiger sekundär progredienter Multipler Sklerose“ lässt unterschiedliche Interpretationen zu; unklar ist dabei, ob das Attribut ‚nicht schubförmig‘ die Gruppe der Patienten mit einer sekundär progredienten MS auf diejenigen reduzieren soll, die keinerlei Schubaktivität mehr haben (also eine *nicht aktive progrediente* SP-MS), oder eher redundant das Vorwiegen einer schubunabhängigen Progredienz bei der SP-MS unterstreichen soll.

Möchte man es als Einschränkung auf die nicht-aktive progrediente SP-MS Verläufe interpretiert wissen, ist ergänzend festzustellen, dass für diese Unterform der SP-MS gar keine wirksame Immuntherapie zur Verfügung steht, also einzig die symptomatische Therapie hilfreich ist. Die in der Empfehlung A50 genannten immunmodulierenden Medikamente sind nur bei der *aktiven* SP-MS wirksam.

Daten zur konkreten Versorgungspraxis der *nicht-aktiven* versus *aktiven* SP-MS liegen für Deutschland nicht vor. Dies ist bei der SP-MS auch einer gewissen diagnostischen Unschärfe und der Tatsache geschuldet, dass die Unterformen der SP-MS in der ICD10 nicht gesondert kodiert werden können.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Die Kriterien für die Behandlungsentscheidung finden sich in den Empfehlungen A48 bis A51 der Leitlinie (s.o. und in [1]). Demnach ist eine Immuntherapie nur bei *aktiven* Formen der SP-MS sinnvoll (A49) und ein Therapieversuch einer *nicht-aktiven* SP-MS nur im Sinne einer ultima ratio im Einzelfall zu erwägen (A51).

Referenzliste:

- [1] Hemmer B. et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2023, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (zuletzt abgerufen am 08.11.2024)
- [2] Engelhard J, Oleske DM, Schmitting S et al. Multiple sclerosis by phenotype in Germany. *Mult Scler Relat Disord*, 2022. 57:103326.
- [3] Forsberg L, Spelman T, Klyve P, et al; SPMS Research Collaboration Network. Proportion and characteristics of secondary progressive multiple sclerosis in five European registries using objective classifiers. *Mult Scler J Exp Transl Clin*, 2023. 16;9(1):20552173231153557.
- [4] Lublin F D, Reingold S C, Cohen J A et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*, 2014. 83(3):278-86.
- [5] Thompson A J, Banwell B L, Barkhof F et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*, 2018. 17(2):162-73.
- [6] Plantone D, De Angelis F, Doshi A et al. Secondary progressive multiple sclerosis: definition and measurement. *CNS Drugs*, 2016. 30(6):517-26.

Referenzen im zitierten Leitlinientext:

Naegelin Y, Naegelin P, von Felten S et al. Association of rituximab treatment with disability progression among patients with secondary progressive multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*, 2019. 76(3):274-81.