

# WANN IST WENIGER MEHR? – DEESKALATION DER THERAPIE BEI MULTIPLER SKLEROSE

**Prof. Dr. med. Gereon Nelles**

Neurologische Gemeinschaftspraxis NeuroMed Campus, Köln

**VNR: 2760909014218070019 | Gültigkeit: 11.02.2025 – 11.02.2026**

## 1 EINLEITUNG

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische autoimmunvermittelte inflammatorische und degenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Die weltweite Prävalenz nimmt seit Jahren kontinuierlich und deutlich zu. Heute wird die Zahl der Betroffenen auf 2,9 Mio. Menschen geschätzt. Dies entspricht einem Anstieg von 30 % seit dem Jahr 2013 [MS International Federation 2023]. Aus internationalen Erhebungen lässt sich ableiten, dass etwa alle fünf Minuten irgendwo auf der Welt eine MS-Diagnose gestellt wird [Walton et al. 2020]. Deutschland zählt mit 280.000 Betroffenen zu den Ländern mit der höchsten Prävalenz [Graf et al. 2024, MS International Federation 2023]. Frauen erkranken im weltweiten Durchschnitt doppelt so häufig wie Männer [Walton et al. 2020]. Erkrankte Männer haben wiederum gegenüber Frauen häufig einen schwereren Krankheitsverlauf. Das globale Durchschnittsalter bei der Diagnose beträgt 32 Jahre (typisches Erkrankungsalter: 20 – 40 Jahre), wobei zunehmend auch Kinder mit MS diagnostiziert werden [Filippi et al. 2018, MS International Federation 2023]. Daneben gibt es Formen von *Late-Onset-MS* mit einem höheren Erkrankungsalter. Da die Lebenserwartung von Menschen mit MS gegenüber der Allgemeinbevölkerung heute nur wenig verkürzt ist, nimmt der Anteil älterer MS-Patient\*innen stark zu [Vaughn et al. 2019].

Weltweit haben 85 % der Betroffenen zum Zeitpunkt der Diagnose eine schubförmig remittierende MS (RRMS) und 11 % eine primär progrediente MS (PPMS); in Deutsch-

land liegt der Anteil bei 94 % bzw. 6 % [MS International Federation 2023]. Die RRMS kann im weiteren Verlauf in eine sekundär progrediente MS (SPMS) übergehen. Hier steht der Nervenzellverlust im Vordergrund. Körperliche und kognitive Funktionen gehen irreversibel verloren, auch wenn das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Krankheitsprogression individuell sehr unterschiedlich ist. Während der Übergang in die SPMS vor Verfügbarkeit der Immuntherapien bei den meisten Patient\*innen auftrat, ist dies heute infolge verbesserter Therapieoptionen weniger häufig und keineswegs regelhaft der Fall. So ist die RRMS mithilfe von Immuntherapien, auch krankheitsmodifizierende Therapien (DMT) genannt, gut behandelbar und es können über Jahre andauernde stabile Krankheitsverläufe erzielt werden. Mit den jetzt zur Verfügung stehenden hochwirksamen Medikamenten liegen die adjustierten jährlichen Schubraten bei 0,08 – 0,14, dies entspricht etwa einem Schub alle sieben bis zwölf Jahre [Montalban et al. 2024]. Noch weitgehend ungeklärt ist jedoch die Frage, wie lange die Behandlung erfolgen soll. Dies gilt insbesondere für die hochwirksamen Immuntherapien. Ob und wann ein Absetzen der Therapie oder eine Deeskalation (ein Wechsel auf eine weniger risikoreiche Therapie) erfolgen kann, wird in der vorliegenden CME-Fortbildung erörtert. So soll ein Bewusstsein für die kritische Prüfung einer Langzeittherapie geschaffen werden, insbesondere für Betroffene über 60 Jahre. Dazu wird vorgestellt, welche Aspekte es bei einer Therapie-Deeskalation oder -Beendigung zu bedenken gibt und welche Strategien aktuell diskutiert werden.

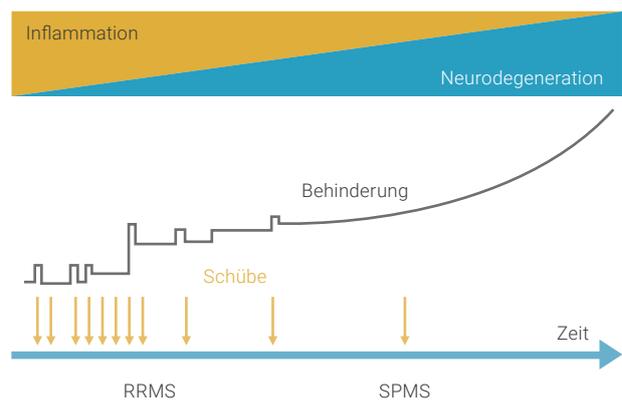
## 2 PATHOMECHANISMUS DER MS

Vereinfacht dargestellt gibt es zwei wesentliche Pathomechanismen der MS: Neuroinflammation und Neurodegeneration (Abbildung 1). Die Neuroinflammation der RRMS ist gekennzeichnet durch die Einwanderung peripher aktivierter Immunzellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems über eine gestörte Blut-Hirn-Schranke ins ZNS. Dahingegen ist die SPMS durch eine vorwiegend ZNS-kompartimentalisierte Entzündung unter Beteiligung von ZNS-residenten Mikroglia und Astrozyten charakterisiert. Insgesamt kann nicht, wie anfänglich angenommen, ein einzelner Immunzelltyp für die Pathogenese verantwortlich gemacht werden. Vielmehr ist bei der MS das empfindliche Gleichgewicht verschiedener Immunzellen gestört; dabei spielen T-Lymphozyten-, B-Lymphozyten und myeloide Zellen mit ihren jeweiligen funktionellen Subtypen eine Rolle [Bar-Or und Li 2021].

Durch direkte Zell-Zell-Kontakte als auch die Freisetzung von Entzündungsfaktoren und neurotoxischen Mediatoren mündet die Neuroinflammation schließlich in einer Neurodegeneration. Diese ist gekennzeichnet durch eine Demyelinisierung der Axone und neuroaxonale Schädigungen, die bis zum Zelltod führen können. Neben der Inflammation spielen bei der Neurodegeneration auch oxidativer Stress, metabolischer Stress und Energiedefizite sowie Störungen des Ionengleichgewichts eine Rolle [Bittner et al. 2023, Dendrou et al. 2015].

Während die Entzündung der zentralen Myelinscheiden häufig reversibel ist und eine Remyelinisierung zu-

mindest initial die Funktionalität wiederherstellen kann, führt die Neurodegeneration zu einem irreversiblen Funktionsverlust. In den ersten Jahren der Erkrankung ist die Neuroinflammation stark ausgeprägt; hier liegt das therapeutische Fenster, ein Zeitraum, in dem sich die Erkrankung sehr gut behandeln lässt. Mit zunehmender Krankheitsdauer tritt die Neurodegeneration in Form von Axonverlusten und einer Hirnvolumenreduktion in den Vordergrund. Grundlage dafür ist wahrscheinlich eine chronische Entzündungsreaktion innerhalb des ZNS, die durch das Immunsystem nicht eingedämmt werden kann.



**Abbildung 1:** Typischer Krankheitsverlauf der MS mit einer von Inflammation und klinischen Schüben geprägten schubförmig remittierenden MS (RRMS) hin zu einer durch Neurodegeneration und schubunabhängiger Behinderungszunahme geprägten sekundär progressiven MS (SPMS); modifiziert nach [Raffel et al. 2016]. Nach heutigem Verständnis trägt eine Krankheitsprogression unabhängig von Schüben (*Progression Independent of Relapse-Activity, PIRA*) wesentlich zur langfristigen Behinderungsakkumulation bei – und das bereits von frühen Krankheitsstadien an [Müller et al. 2023].

## 3 THERAPIESTRATEGIEN

Ziele der MS-Therapie sind die Verhinderung bzw. Reduktion der klinischen Krankheitsaktivität, die Reduktion der per Magnetresonanztomografie (MRT) messbaren subklinischen Krankheitsaktivität, der Erhalt von körperlicher, kognitiver und seelischer Funktionsfähigkeit sowie der Erhalt der Lebensqualität [Hemmer et al. 2023]. Hierfür stehen heute zahl-

reiche Wirkstoffe zur Verfügung, die sich in ihrem Wirkmechanismus und ihrer Wirkstärke sowie dem Sicherheitsprofil unterscheiden. Grundsätzlich wird vor dem Hintergrund des immer besser verstandenen Pathomechanismus eine Veränderung des Immunzellrepertoires weg von einem proinflammatorischen hin zu einem antiinflammatorischen Phänotyp mit

**Tabelle 1:** Einteilung der MS-Immuntherapien in Wirksamkeitskategorien; modifiziert nach [Hemmer et al. 2023].

Wirksamkeitskategorie	1	2	3
<b>Relative Reduktion der Schubrate</b>	30 – 50 % im Vergleich zu Placebo	50 – 60 % im Vergleich zu Placebo	> 60 % im Vergleich zu Placebo oder > 40 % im Vergleich zu Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1
<b>Substanzen</b>	Beta-Interferone, Dimethylfumarat, Diroximelfumarat, Glatiramerolide, Teriflunomid	Cladribin, Fingolimod, Ozanimod, Ponesimod	Alemtuzumab <sup>1</sup> , Natalizumab, Ocrelizumab, Ofatumumab, Ublituximab

<sup>1</sup>Nur noch als Reservetherapie empfohlen aufgrund des Risikoprofils.

regulatorischen T- und B-Lymphozyten sowie anti-inflammatorischen Makrophagen angestrebt [Haase und Linker 2021]. Dies wird u. a. durch die Proliferationsinhibition, Sequestrierung, Transmigrationshemmung oder Depletion bestimmter Immunzelltypen erreicht.

In der Entwicklung befinden sich aktuell auch Tyrosinkinase-Inhibitoren, die sowohl die Aktivierung von B-Lymphozyten als auch von myeloiden Zellen hemmen. Als erste ZNS-gängige MS-Therapeutika wird ihr Potential insbesondere bei Patient\*innen mit progredienter Verlaufsform gesehen. Tolebrutinib ist in der Entwicklung am weitesten fortgeschritten und zeigte in einer Phase-III-Studie eine signifikante Reduktion der Behinderungsakkumulation bei Betroffenen mit SPMS ohne Schubaktivität [Fox et al. 2024].

Entsprechend der in klinischen Studien gezeigten Reduktion der Schubrate wurden die Immuntherapien in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in drei Wirksamkeitskategorien eingeteilt, welche in Tabelle 1 aufgeführt sind.

Zum Sicherheitsprofil der Substanzen in den drei Wirksamkeitskategorien ist anzumerken, dass schwere unerwünschte Ereignisse in der Regel in der niedrigsten Kategorie seltener auftreten, auch wenn die Verträglichkeit dieser Wirkstoffe im Alltag schlechter ausfallen kann als bei den Substanzen der höheren Kategorien [Hemmer et al. 2023].

Zu den wichtigsten Überlegungen bei der Entwicklung einer Therapiestrategie gehören die Fragen, wann eine Therapie begonnen werden sollte und welche Wirkstoffe in welcher Reihenfolge eingesetzt werden soll-

ten. Die Leitlinie empfiehlt, Personen mit RRMS eine Immuntherapie anzubieten, wenn in einem Zeitraum von ca. zwei vorausgegangenen Jahren mindestens ein klinisch objektivierbarer Schub oder MRT-Aktivität nachweisbar waren. Faktoren, die für den Beginn einer Immuntherapie nach dem ersten Schub sprechen, sind ein junges Alter, ein polysymptomatischer Beginn, eine schlechte Rückbildung des Schubs, eine hohe Läsionslast, spinale oder infratentorielle Läsionen sowie eine intrathekale Immunglobulinsynthese [Hemmer et al. 2023]. Mit welchen Wirkstoffen eine Immuntherapie bei Menschen mit RRMS begonnen werden sollte, ist Gegenstand der aktuellen Diskussion. Es stehen sich dabei zwei Strategien gegenüber: die Therapie-Eskalation vs. *Hit Hard and Early*.

### 3.1 THERAPIE-ESKALATION

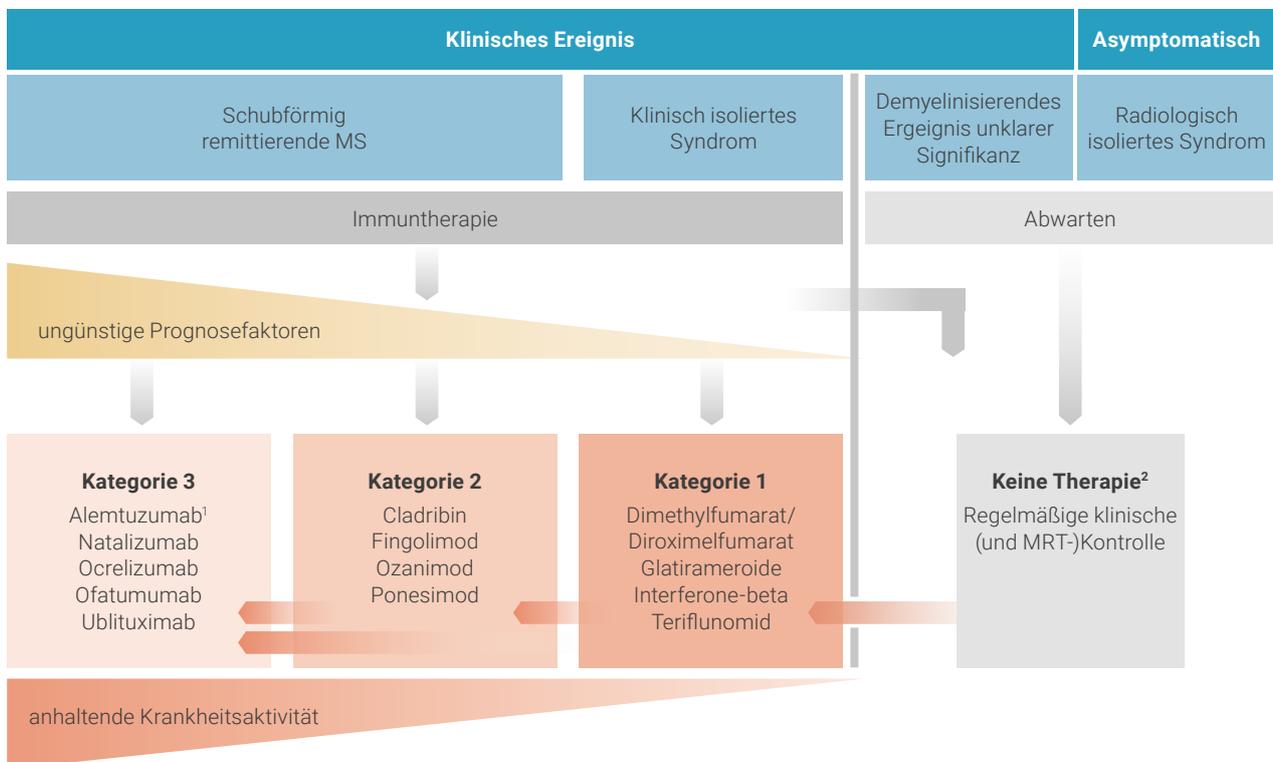
Bei diesem Ansatz erfolgt die initiale Behandlung mit Medikamenten einer niedrigeren Wirkstärke und einem guten Sicherheitsprofil. Im Falle einer anhaltenden oder wiederkehrenden Krankheitsaktivität wird dann ein Wechsel auf ein Medikament mit höherer Wirkpotenz durchgeführt. Ein solches Vorgehen wird von der DGN-Leitlinie empfohlen, wenn die Wahrscheinlichkeit für einen hochaktiven Verlauf gering ist. Ein entsprechender Therapiealgorithmus ist in Abbildung 2 gezeigt. So sollte die Behandlung aufgrund der geringeren Langzeitrissen mit Medikamenten der Wirksamkeitskategorie 1 begonnen werden. Innerhalb dieser Kategorie gibt es keine Präferenz für einen Wirkstoff, vielmehr sollte die Wahl auf Basis des Nebenwirkungsprofils, der Komorbiditäten und der Wünsche der Betroffenen entschieden werden. Wird unter der Therapie ein entzündlich aktiver Verlauf festgestellt, gekennzeichnet

durch I) mindestens einen klinisch eindeutig objektivierbaren Schub oder II) einen klinischen Schub und mindestens eine neue MS-typische Läsion in der MRT oder III) mindestens eine neue MS-typische Läsion zu mindestens zwei Zeitpunkten innerhalb von bis zu zwei Jahren oder IV) einen deutlichen Anstieg der T2-Läsionslast zu einem Zeitpunkt, so soll in Abhängigkeit vom Ausmaß der Krankheitsaktivität eine Umstellung auf ein Medikament der Wirksamkeitskategorie 2 oder 3 erfolgen. Patient\*innen, bei denen ein wahrscheinlich hochaktiver Verlauf vorliegt, sollte hingegen von Beginn an eine Therapie mit Substanzen der Wirksamkeitskategorie 2 oder 3 angeboten werden. Für die Einstufung als wahrscheinlich hochaktiv werden von der Leitlinie die folgenden fünf Kriterien beschrieben [Hemmer et al. 2023]:

- schweres alltagsrelevantes Defizit nach Ausschöpfen der Schubtherapie und/oder
- schlechte Erholung von den beiden ersten Schüben und/oder

- hohe Schubfrequenz ( $\geq 3$  in den ersten zwei Jahren oder  $\geq 2$  im ersten Jahr nach Krankheitsbeginn) und/oder
- Wert  $\geq 3$  auf der *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) im ersten Jahr und/oder
- Pyramidenbahnbeteiligung im ersten Jahr und/oder
- $\geq 2$  kontrastmittelaufnehmende Läsionen und hohe T2-Läsionslast insbesondere spinaler oder infratentorieller Läsionen zum Diagnosezeitpunkt.

Die Beurteilung eines hochaktiven Verlaufs zum Zeitpunkt der Diagnose ist mit diesen Kriterien allerdings nicht möglich. Wegen der Gefahr der irreversiblen Krankheitsprogression wird die Therapie-Eskalation zunehmend zugunsten der frühen hochwirksamen Therapie (*Hit Hard and Early*) verlassen. Dieser Entwicklung trägt auch der Therapiealgorithmus in aktuellen Leitlinienempfehlungen der DGN Rechnung.



**Abbildung 2:** Therapiealgorithmus der DGN-Leitlinie zur Ersteinstellung und Therapie-Eskalation bei Menschen mit MS; modifiziert nach [Hemmer et al. 2023]. <sup>1</sup>Nur noch als Reservetherapie empfohlen aufgrund des Risikoprofils. <sup>2</sup>Argumente für eine Immuntherapie beim radiologisch aktiven Syndrom sind: Nachweis von oligoklonalen Banden und wiederholte entzündliche Aktivität in der MRT. DGN: Deutschen Gesellschaft für Neurologie. MRT: Magnetresonanztomografie.

### 3.2 HIT HARD AND EARLY

Bei diesem Behandlungsansatz, einer frühen hochwirksamen Therapie, werden bereits in der frühen Phase der Erkrankung möglichst stark wirksame Substanzen eingesetzt, um das therapeutische Fenster bestmöglich zu nutzen und eine frühzeitige Krankheitskontrolle zu erreichen. Die Ergebnisse einer Reihe von Kohortenstudien unterstützen diese Strategie. So verglichen He et al. einen frühen Beginn der hochwirksamen Immuntherapie (0 – 2 Jahre nach Krankheitsbeginn) mit einem späteren Beginn (4 – 6 Jahre nach Krankheitsbeginn) hinsichtlich des EDSS-Wertes. Es wurden 544 Patient\*innen eingeschlossen und der mediane EDSS-Wert zehn Jahre nach Krankheitsbeginn betrug 2,3 bei einem frühen Beginn der hochwirksamen Therapie und 3,5 bei einem späten Beginn [He et al. 2020]. Brown et al. fanden in einer Studie, die nach *Propensity Score Matching* 1.555 Menschen mit MS einschloss, dass eine frühe intensive Therapie mit Fingolimod, Alemtuzumab oder Natalizumab mit einem geringeren Risiko für den Übergang in eine SPMS verbunden war als eine initiale Therapie mit Glatirameracetat oder Interferon-beta (absolutes Risiko über fünf Jahre: 7 % bzw. 12 %) [Brown et al. 2019]. Eine andere Untersuchung zeigte eine geringere durchschnittliche Veränderung des EDSS-Wertes nach fünf Jahren unter einer frühen intensiven Therapie (Alemtuzumab, Natalizumab) als bei Anwendung einer Eskalationsstrategie (Interferon-beta, Glatirameracetat, Dimethylfumarat, Fingolimod oder Teriflunomid in der Erstlinie) (0,3 vs. 1,2; n = 592) [Harding et al. 2019]. Eine kleinere italienische Studie untersuchte bei insgesamt 150 Menschen mit MS und ungünstigen Prognosefaktoren das Risiko, innerhalb von zehn Jahren einen EDSS-Wert

≥ 6 zu erreichen. Dabei wurde die Behandlung mit Mitoxantron oder Cyclophosphamid als frühe intensive Therapie verglichen mit Interferon-beta oder Glatirameracetat als initiale Therapie einer Eskalationsstrategie. Im Ergebnis wies ein geringerer Anteil an Betroffenen der *Hit-Hard-and-Early*-Gruppe als in der Eskalationsstrategie-Gruppe einen EDSS-Wert ≥ 6 auf (28 % bzw. 38,7 %) [Prosperini et al. 2020]. Schließlich zeigte eine Studie von Iaffaldano et al., die nach *Propensity Score Matching* je 363 Personen mit einer frühen intensiven Therapie (Fingolimod, Natalizumab, Mitoxantron, Alemtuzumab, Ocrelizumab, Cladribin) und Eskalationsstrategie (Glatirameracetat, Interferon-beta, Azathioprin, Teriflunomid, Dimethylfumarat) einschloss, dass die durchschnittlichen jährlichen Veränderungen des EDSS-Wertes über zehn Jahre in der Eskalationsstrategie-Gruppe signifikant höher ausfielen als in der Vergleichsgruppe [Iaffaldano et al. 2021].

Damit zukünftig evidenzbasierte Entscheidungen hinsichtlich der optimalen Therapiestrategie getroffen werden können, bedarf es neben den beschriebenen Kohortenstudien auch randomisierter kontrollierter Studien. Aktuell werden hierzu die Studien DELIVER-MS (NCT03535298) und TREAT-MS (NCT03500328) durchgeführt, die voraussichtlich im Jahr 2025 abgeschlossen sein werden [Clinicaltrials.gov 2023]. Doch bereits jetzt ist feststellbar, dass sich das Konzept der *Hit-Hard-and-Early*-Strategie unter den behandelnden Ärzt\*innen zunehmend durchsetzt. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass die hochwirksame Therapie nur zeitlich begrenzt eingesetzt werden sollte, da die Risiken einer lebenslangen Immunsuppression nicht absehbar sind.

## 4 THERAPIE-DEESKALATION

Vor dem Hintergrund der nicht absehbaren Risiken einer lebenslangen Immunsuppression und mit dem Wissen, dass die inflammatorische Krankheitsaktivität mit dem Alter und der Erkrankungsdauer abnimmt und damit auch der Effekt einer Immuntherapie voraussichtlich nachlässt [Hemmer et al. 2023], ist es wichtig, nach längerem aktivitätsfreiem Krankheitsverlauf (No

*Evidence of Disease Activity*, NEDA-3) Strategien für eine Deeskalation der Therapie zu entwickeln. Darunter wird in erster Linie ein Wechsel auf weniger risikoreiche Therapien und nicht eine Dosisreduktion verstanden. Dies ist darin begründet, dass eine von der Produktempfehlung abweichende Dosis einer *Off-Label*-Anwendung gleichkame und es bislang keine gesicherten

Daten zur Dosis-Wirkungs-Beziehung bei einer Dosisreduktion der Immuntherapie gibt. Eine Ausnahme ist die Anpassung der Behandlungsintervalle für die Anwendung von Natalizumab bei Risikopatient\*innen für eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML). Hier werden die Behandlungsintervalle von vier auf sechs Wochen verlängert. Dieses Vorgehen ist durch Daten einer klinischen Studie abgesichert [Foley et al. 2022]. Trotzdem muss die von der Produktinformation abweichende Anwendung im ambulanten kassenärztlichen Bereich durch die Krankenkasse genehmigt werden, da es sich auch hier um eine *Off-Label*-Anwendung handelt.

Laut Leitlinie der DGN sollten bereits beim Aufklärungsgespräch vor der Therapiewahl mögliche Exit-Strategien oder *Rebound*-Effekte mit den Betroffenen erörtert und in die Nutzen-Risiko-Abwägung einbezogen werden. Allerdings gibt es zur Deeskalation noch viele offene Fragen: Wie lange sollte eine hochintensive Therapie mindestens dauern? Wer kann früher auf eine schwächer wirksame Therapie wechseln, wer eher später? Welche Risiken entstehen bei längerer hochintensiver Therapie? Antworten hierauf kann nur eine Ausdehnung der klinischen Forschung zur Deeskalation der MS-Therapie liefern.

## 4.1 STUDIEN ZUR DEESKALATION DER MS-THERAPIE

Derzeit gibt es nur wenige Studien, die Deeskalationsstrategien untersuchten. So widmeten sich die kontrollierten klinischen Studien DISCOMS und DOT-MS sowie drei Kohortenstudien der Frage, welche Auswirkungen das Absetzen der Immuntherapie auf die Krankheitsaktivität hat. Bei ersterer handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Nicht-Unterlegenheitsstudie, die Menschen mit MS jeder Verlaufsform ab einem Alter von 55 Jahren einschloss. Voraussetzung für die Teilnahme war, dass die Betroffenen innerhalb der letzten fünf bzw. drei Jahre während einer kontinuierlichen Behandlung mit einer der zugelassenen Immuntherapien keinen Schub erlitten bzw. keine neue MRT-Läsion gezeigt hatten. Die 259 Teilnehmenden wurden 1:1 auf zwei Gruppen randomisiert: Fortsetzen vs. Abbrechen der Therapie. Der primäre Endpunkt war der Anteil an Personen mit einem neuen Krankheits-

ereignis (Schub oder neue/sich vergrößernde T2-Läsion im MRT) innerhalb von zwei Jahren. Dieser betrug 4,7 % in der Gruppe mit fortgesetzter Therapie und 12,2 % in der Gruppe mit beendeter Therapie. Des Weiteren lag der Anteil an Personen mit einer bestätigten Behinderungsprogression gemessen anhand des EDSS-Wertes bei 11,1 % in der Gruppe mit fortgesetzter und 12,3 % in der Gruppe mit beendeter Therapie. Damit hatten MS-Patient\*innen, die ihre Immuntherapie beendet haben, zumindest keinen eindeutig schlechteren Krankheitsverlauf. Die statistische Auswertung des primären Endpunktes ließ keine eindeutige Schlussfolgerung darüber zu, ob das Absetzen der Immuntherapie einem Fortsetzen der Behandlung nicht unterlegen ist [Corboy et al. 2023]. In der DISCOMS-Studie wurden allerdings fast alle Patient\*innen mit Substanzen der Wirksamkeitskategorie 1 behandelt. Weniger als 5 % erhielten hochwirksame Immuntherapien. Die ähnlich aufgebaute DOT-MS-Studie wurde vorzeitig beendet, da in der Gruppe der Patient\*innen, die die Therapie abgesetzt hatten, bei sechs von 45 Teilnehmenden (13,3 %) entzündliche Krankheitsaktivität beobachtet wurde, wohingegen in der Kontrollgruppe mit fortgesetzter Therapie keine der 44 teilnehmenden Personen betroffen war [Coerver et al. 2023]. Derzeit läuft mit DOT-MS STOP-I-SEP (NCT03653273) eine weitere randomisierte klinische Studie, die untersucht, ob es bei Patient\*innen > 50 Jahre mit inaktiver SPMS sicher ist, die Immuntherapie abzusetzen.

Als erste der drei publizierten Kohortenstudien verglichen Kister et al. die Dauer bis zum ersten Schub sowie bis zur Behinderungsprogression bei Erwachsenen ( $\geq 18$  Jahre) mit MS, die ihre Immuntherapie abgesetzt ( $n = 485$ ) bzw. fortgeführt ( $n = 854$ ) hatten. Hierfür wurden Daten des globalen MSBase-Registers und *Propensity Score Matching* genutzt. Zu den Einschlusskriterien gehörten eine fehlende Schubaktivität für  $\geq 5$  Jahre zum Zeitpunkt des Absetzens und keine Wiederaufnahme der Therapie für  $\geq 3$  Monate. In beiden Gruppen war die mediane Dauer bis zum Auftreten des ersten Schubs ähnlich: 1,81 bzw. 2,01 Jahre bei Personen, die die Therapie abgesetzt bzw. fortgeführt hatten (*Hazard Ratio* [HR]: 1,07). Ebenso war die durchschnittliche jährliche Schubrate in beiden Gruppen ähnlich (0,27 bzw. 0,25). Hingegen fiel die Dauer bis zur bestätigten Behinderungsprogression bei einem Absetzen der Therapie signifikant kürzer aus (HR: 1,47) [Kister et al. 2016].

Eine zweite retrospektive Beobachtungsstudie bezog sich auf Menschen mit MS, die älter als 60 Jahre waren und für mehr als zwei Jahre eine Immuntherapie erhalten hatten. Von den eingeschlossenen 600 Personen hatten 178 die Therapie abgesetzt. In dieser Gruppe trat lediglich ein klinischer Schub auf. Ein Anteil von 10,7 % nahm später wieder eine Therapie auf [Hua et al. 2019].

In der dritten Studie wurden Patient\*innen älter als 50 Jahre analysiert, die für  $\geq 3$  Jahre keinen Schub erlitten hatten. Zwischen 132 Personen, die die Therapie abgesetzt hatten, und 366 Personen mit fortgeführter Immuntherapie zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die durchschnittliche Dauer bis zum ersten Schub (5,8 bzw. 5,1 Jahre), die durchschnittliche jährliche Schubrate (0,23 bzw. 0,21) und die durchschnittliche Dauer bis zur ersten Behinderungsprogression (4,8 bzw. 5,3 Jahre). Das Absetzen der Therapie war jedoch mit einem höheren Risiko verbunden, einen EDSS-Wert von 6 zu erreichen (adjustierte HR: 3,29). 28,6 % der Personen, die die Therapie abgesetzt hatten, und 12 % der Personen mit fortgesetzter Therapie erreichten diesen EDSS-Wert in einer durchschnittlichen Zeit von 5,4 bzw. 7,1 Jahren [Kaminsky et al. 2020]. Zusammengefasst führte in diesen Kohortenstudien ein Absetzen der Immuntherapie insgesamt jedoch nicht zu einem vermehrten Auftreten von Schüben.

Kister et al. suchten in einer weiteren Studie mit 4.842 im MSBase-Register eingetragenen Personen, die zum Zeitpunkt des Therapiebeginns  $\geq 18$  Jahre alt waren, auch nach Prädiktoren für die Schubaktivität und Behinderungsprogression nach dem Absetzen von Immuntherapien und fanden ein leicht erhöhtes Risiko für Schübe bei jüngeren Betroffenen und Frauen. So sank die Schubrate nach dem Absetzen der Therapie für jedes zusätzliche Lebensjahr bei Baseline um 3 %. Deutlicher war der prädiktive Wert der Schubaktivität vor dem Absetzen der Therapie: Betroffene ohne Schübe im Jahr vor dem Absetzen hatten ein 50 % geringeres Risiko für Schübe nach dem Absetzen. Das Risiko für eine bestätigte Behinderungsprogression stieg der Studie zufolge mit zunehmender Behinderung bei Baseline und bei einer Behinderungsprogression innerhalb von drei Jahren vor dem Absetzen der Therapie [Kister et al. 2018]. Zuvor war eine kleinere, ebenfalls retrospektive, österreichische Studie zu ähnlichen Ergebnissen gekommen. Unabhängige Prädiktoren für das Ausbleiben von Schüben nach dem

Absetzen der Immuntherapie waren demnach ein Alter  $> 45$  Jahre beim Absetzen, das Fehlen von Schüben unter DMT für  $\geq 4$  Jahre vor dem Absetzen und das Fehlen von Kontrastmittel-aufnehmenden Läsionen [Bsteh et al. 2017].

Da die Behandlung mit Natalizumab bei John-Cunningham-Virus-(JCV-)Antikörper-positiven Patient\*innen mit einem erhöhten PML-Risiko verbunden und eine Serokonversion während der Therapie nicht unüblich ist, ist bei diesen Patient\*innen häufig eine Therapieumstellung von Natalizumab erforderlich. Aus diesem Grund gibt es die meisten publizierten Daten zur Deeskalation von Natalizumab auf Wirkstoffe niedrigerer Wirksamkeitskategorien. Beispielsweise wurden in einer einjährigen randomisierten Parallelgruppen-Pilotstudie die Auswirkungen eines Wechsels von Natalizumab auf Interferon-beta-1b im Vergleich zu einer fortgesetzten Natalizumab-Therapie untersucht. Dabei wurden 19 Menschen mit RRMS im Alter von 18 – 60 Jahren eingeschlossen, die unter einer mindestens 12-monatigen Behandlung mit Natalizumab keine Krankheitsaktivität gezeigt hatten. Die mediane Dauer bis zum ersten Schub, dem primären Endpunkt, war in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden. Einige sekundäre Endpunkte wiesen hingegen einen tendenziellen oder signifikanten Vorteil der fortgesetzten Natalizumab-Therapie auf. Dies betraf die Anzahl der Schübe (Interferon-beta: 3, Natalizumab: 0), den Anteil schubfreier Patient\*innen (Interferon-beta: 78 %, Natalizumab: 100 %) und die mediane Anzahl neuer T2-Läsionen zu Monat 6 (Interferon-beta: 1,5; Natalizumab: 0,  $p = 0,043$ ) [Gobbi et al. 2013]. Eine zusätzliche Analyse zeigte, dass Lebensqualität, kognitive Leistungsfähigkeit, Fatigue, Patient\*innenzufriedenheit und Therapieadhärenz in der Interferon-beta-Gruppe ähnlich waren wie bei der fortgesetzten Natalizumab-Therapie [Zecca et al. 2014].

Eine ebenfalls sehr kleine Studie mit insgesamt 13 erwachsenen Frauen verglich die Auswirkungen einer Deeskalation von Natalizumab auf Glatirameracetat ( $n = 7$ ) mit einer Beendigung der Behandlung ( $n = 6$ ). Dabei kam es innerhalb von einem Jahr in beiden Gruppen zu einer Rückkehr der Krankheitsaktivität; insgesamt blieben nur zwei Personen frei von Krankheitsaktivität. Hinsichtlich der jährlichen Schubrate, der EDSS-Werte sowie der MRT-Parameter wurden keine Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt [Havla et al. 2011].

Cohan et al. publizierten die Ergebnisse der multizentrischen, retrospektiven Beobachtungsstudie STRATEGY, die 506 Erwachsene ( $\geq 18$  Jahre) mit RRMS und mindestens einjähriger Natalizumab-Therapie gefolgt von mindestens einjähriger Behandlung mit Dimethylfumarat einschloss. Das Gesamtrisiko für das Auftreten eines Schubes zwölf Monate nach dem Wechsel auf Dimethylfumarat betrug 19,6 %. Die jährliche Schubrate war unter Dimethylfumarat höher als zuvor unter Natalizumab (*Rate Ratio*: 2,32), aber geringer als im Jahr vor Beginn der Natalizumab-Therapie (*Rate Ratio*: 0,51). Bei Patient\*innen, die während der Natalizumab-Behandlung keinen Schub erlitten hatten, war eine *Washout*-Phase  $\leq 90$  Tage im Vergleich zu einer *Washout*-Phase  $> 90$  Tage mit einer geringeren jährlichen Schubrate verbunden [Cohan et al. 2018].

Die bisherige (noch geringe) Datenlage zeigt demnach zumindest keine Hinweise für ein erhöhtes Krankheitsrisiko, wenn die Immuntherapie ab einem bestimmten Alter beendet wird. Weitere Studien werden in Zukunft zusätzliche Evidenz zu diesem Thema generieren. Für die Gesamtgesundheit der MS-Patient\*innen sind Strategien zur Begrenzung von Immuntherapien, insbesondere von immunsuppressiven Therapien, von wesentlicher Bedeutung.

## 4.2 REBOUND-EFFEKTE

Bei Überlegungen zur Deeskalation der MS-Therapie ist es wichtig, auch mögliche *Rebound*-Effekte zu berücksichtigen. Dabei handelt es sich um das Wiederauftreten entzündlicher Krankheitsaktivität oder neurologischer Symptome mit einer stärkeren Intensität nach dem Absetzen der Therapie als vor Beginn der Behandlung. Dieses Phänomen tritt vor allem bei Absetzen oder Therapieumstellung von Natalizumab auf, wobei die Angaben zur Häufigkeit zwischen 8 % und 22 % schwanken [Prosperini et al. 2019]. Etwas seltener, bei ca. 10 % der Behandelten, tritt ein *Rebound*-Effekt auch beim Absetzen von Fingolimod auf [Goncuoglu et al. 2021, Hatcher et al. 2016]. Dagegen scheint das Risiko bei neueren Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptormodulatoren wie Ozanimod und Ponesimod geringer zu sein. Bei Anti-CD20-Antikörpern wurden *Rebound*-Effekte bisher nicht beobachtet [Juto et al. 2020]. Der *Rebound*-Effekt ist demnach vor allem ein Merkmal von migrationshem-

menden Substanzen. Es handelt sich also um eine spezielle pharmakologische Eigenschaft weniger Substanzen und nicht um ein Risiko der Immuntherapie insgesamt.

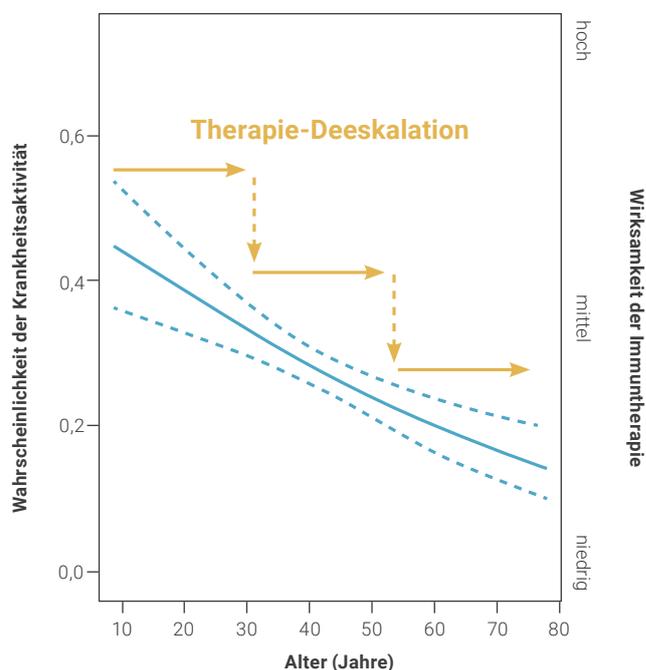
Randomisierte klinische Studien zum *Rebound*-Effekt fehlen bisher und der Vergleich existierender Daten wird durch das Fehlen einer einheitlichen Definition bzw. einheitlicher Messparameter erschwert. Laut einem systematischen Review zur Reaktivierung der MS nach Absetzen einer Natalizumab-Therapie (jedoch nicht zwingend einem *Rebound*-Effekt) konnte eine neuerliche MRT-Aktivität im Allgemeinen 6 – 7 Wochen nach dem Therapieende festgestellt werden. Das Auftreten von Schüben begann allgemein nach drei Monaten und erreichte den Höhepunkt nach 4 – 7 Monaten. Ein jüngerer Alter, eine höhere Anzahl an Schüben und Kontrastmittel-aufnehmenden Läsionen vor dem Therapiebeginn sowie weniger erhaltene Natalizumab-Infusionen vor Absetzen der Therapie waren mit einem erhöhten Risiko für eine Krankheitsreaktivierung verbunden [Prosperini et al. 2019]. Der *Rebound*-Effekt nach einer Fingolimod-Therapie trat typischerweise innerhalb von 1 – 4 Monaten nach Beendigung der Behandlung auf. Ein möglicher Risikofaktor könnte eine hohe jährliche Schubrate vor Beginn der Behandlung sein [Barry et al. 2019]. Zudem waren in einer monozentrischen Kohortenstudie ein junges Alter und eine lange *Washout*-Phase mit einer Risikoerhöhung verbunden [Goncuoglu et al. 2021]. Das Risiko eines *Rebound*-Effekts nach Absetzen einer Therapie mit Natalizumab oder Fingolimod kann vor allem durch eine vorübergehende Verlängerung der Behandlungsintervalle, ggf. auch stufenweise bis zum Absetzen, reduziert werden [Morrow et al. 2022, Shalaby et al. 2024].

## 4.3 SPEZIALFALL ÄLTERE MENSCHEN MIT MS

Bei älteren Betroffenen ist eine sehr sorgfältige Indikationsstellung der MS-Therapie besonders wichtig. Die Lebenserwartung von Menschen mit MS hat in den letzten Jahren zugenommen und ist jetzt gegenüber der Allgemeinbevölkerung nur noch leicht (ca. 7 Jahre) reduziert [Leadbetter et al. 2023, Lunde et al. 2017, Palmer et al. 2020]. Gleichzeitig hat aber die MS-Inzidenz bei Menschen mit einem Lebensalter  $> 50$  Jahre stark zugenommen. Tatsächlich ist heute etwa die Hälfte aller Erwachsenen mit MS älter als 55 Jahre [Vaughn et al.

2019, Vollmer et al. 2021]. Paradoxerweise ist aber genau für diese Altersgruppe die Wirksamkeit und Sicherheit der Immuntherapie nicht eindeutig belegt, da sie von den zulassungsrelevanten klinischen Studien ausgeschlossen wurde. Im Gegenteil: Es gibt Hinweise darauf, dass ältere Menschen mit MS weniger von Immuntherapeutika profitieren. So untersuchte eine Subgruppenanalyse der randomisierten, Placebo-kontrollierten FREEDOMS-Studie die Wirksamkeit von Fingolimod u. a. in der Altersgruppe von 40 bis 55 Jahren. Während in allen anderen Subgruppen die Behandlung mit der inzwischen zugelassenen Dosierung von 0,5 mg Fingolimod täglich mit einer signifikanten Reduktion der jährlichen Schubrate verbunden war, trat bei Menschen  $\geq 40$  Jahre im Vergleich zu Placebo keine signifikante Schubratenreduktion auf [Devonshire et al. 2012]. Des Weiteren war Natalizumab laut einer Subgruppenanalyse der AFFIRM- und SENTINEL-Studien bei Betroffenen  $\geq 40$  Jahre im Gegensatz zu jüngeren Patient\*innen nicht mit einem reduzierten Risiko der Behinderungsprogression gegenüber den Kontrollgruppen verbunden. Die jährliche Schubrate war hingegen sowohl bei Patient\*innen  $< 40$  Jahren als auch  $\geq 40$  Jahre signifikant reduziert [Hutchinson et al. 2009]. Auch war eine Interferon-beta-Therapie bei Menschen mit RRMS  $\geq 50$  Jahre einer retrospektiven kanadischen Studie zufolge nicht mit einer Reduktion der Behinderungsprogression assoziiert [Shirani et al. 2015]. Schließlich zeigte eine Metaanalyse, die 38 klinische Studien zu 13 unterschiedlichen Immuntherapeutika mit einer Gesamtpopulation von 28.000 Menschen mit MS berücksichtigte, dass die Wirksamkeit von DMT invers mit dem Alter korreliert ist. Dem entwickelten Modell zufolge profitiert eine typische Person mit MS ab einem Alter von 53 Jahren nicht mehr von einer Immuntherapie. Des Weiteren waren hochwirksame DMT anderen DMT nur bei Patient\*innen  $< 40$  Jahren überlegen [Weideman et al. 2017].

Ein Grund für den altersabhängigen Wirksamkeitsverlust der Immuntherapien ist, dass das Altern von der sogenannten Immunseneszenz begleitet wird. Das heißt, es kommt u. a. zu Veränderungen der Immunzellpopulationen und -funktionen beim angeborenen und adaptiven Immunsystem [Vaughn et al. 2019]. Damit einhergehend erfolgt mit zunehmendem Alter ein Rückgang der autoaggressiven Reaktionsbereitschaft des Immunsystems, während die Neurodegeneration zunimmt.



**Abbildung 3:** Darstellung der Therapie-Deeskalation im Zusammenhang mit der Entwicklung von Krankheitsaktivität und Wirksamkeit von Immuntherapien in Abhängigkeit vom Alter der Menschen mit MS; modifiziert nach [Vollmer et al. 2021].

Neben dem Rückgang der Wirksamkeit von Immuntherapien steigt mit dem Alter auch das Risiko für unerwünschte Ereignisse. Dies betrifft insbesondere das Auftreten von (schweren) Infektionen. Hierzu tragen u. a. sowohl die Immunseneszenz als auch die immunmodulatorischen Effekte der DMT bei. Neben einem erhöhten Risiko für Atemwegs- und Harnwegsinfektionen steigt bei älteren Menschen mit MS auch das PML-Risiko. So war ein höheres Alter bei Beginn einer Natalizumab-Therapie mit einem früheren Eintreten einer PML (ca. zweifach erhöhtes Risiko für eine frühzeitige PML bei Betroffenen  $> 50$  Jahre) und ein höheres Alter bei der PML-Diagnose mit einer höheren Mortalität assoziiert (mittleres Alter der Überlebenden:  $43,5 \pm 9,2$  Jahre; mittleres Alter der Verstorbenen:  $49,5 \pm 9,7$  Jahre) [Dong-Si et al. 2015, Prosperini et al. 2017]. Je nach Art der Immuntherapie nimmt mit dem Alter auch das Risiko für andere opportunistische Infektionen zu, wie die Kryptokokkenmeningitis, Herpesenzephalitis, mukokutane Herpes-Infektion, Varizella-Zoster-Reaktivierung, humane Papillomavirus-Infektion und Listerienmeningitis [Perdaens und van Pesch 2021].

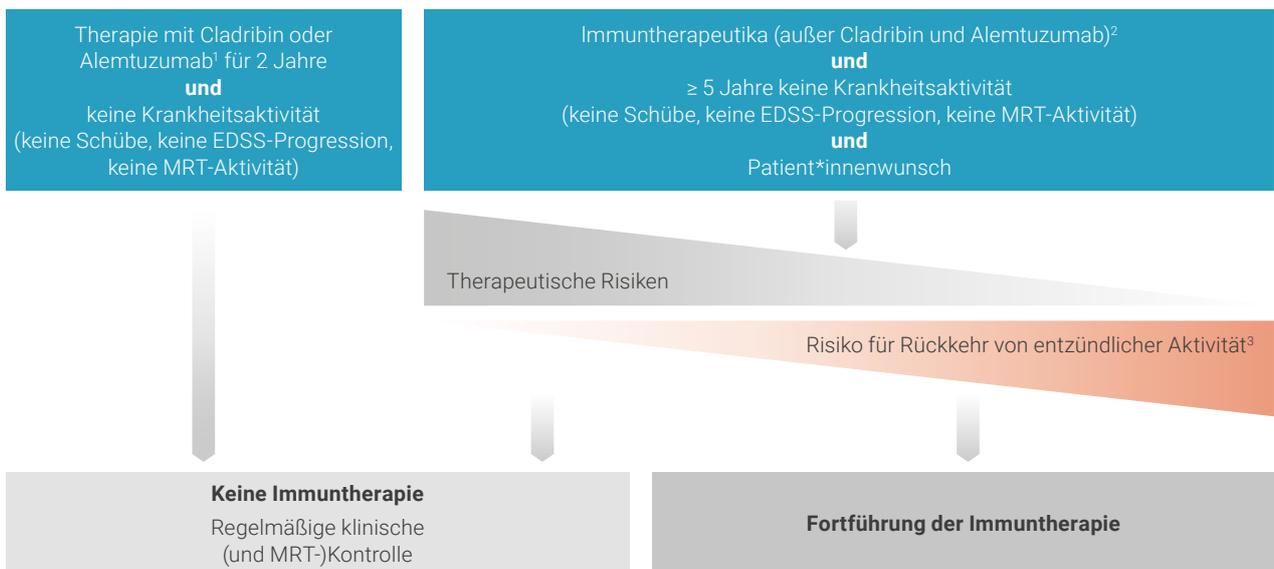
Insgesamt lässt sich daher mit zunehmendem Alter sowohl ein Rückgang von Schüben und entzündlicher Krankheitsaktivität als auch der Wirksamkeit von Immuntherapien annehmen. Dieser, in Abbildung 3 gezeigten, Entwicklung passt sich eine Deeskalationsstrategie der MS-Therapie an. Darüber hinaus kann so der altersbedingten Zunahme des Nebenwirkungsrisikos begegnet werden.

#### 4.4 EMPFEHLUNGEN ZUR DEESKALATION

Wie aus den vorigen Kapiteln hervorgeht, fehlen bisher qualitativ hochwertige Studien, die Evidenz für eine Deeskalation der MS-Therapie liefern. Dennoch gibt es Hinweise darauf, dass eine solche Strategie – unter bestimmten Voraussetzungen und insbesondere für ältere Menschen mit MS – vorteilhaft sein kann. In der Leitlinie der DGN werden daher einige Empfehlungen zur Deeskalation gemacht, die in Abbildung 4 zusammengefasst sind. Demnach kann bei geringer Krankheitsaktivität vor Beginn der Immuntherapie und fehlender Krankheitsaktivität unter DMT der Wirksamkeitskategorie 1 nach einer mindestens fünfjährigen Behandlung eine Therapiepause erwogen werden. Darüber hinaus soll nach einer Alemtuzumab- oder einer Cladribin-Therapie zunächst keine andere Immuntherapie durchgeführt werden, wenn keine Krankheitsaktivität feststellbar ist. Über die Therapiedauer bei fehlender Krankheitsaktivität

unter Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptormodulatoren, Anti-CD20-Antikörpern oder Natalizumab sollte individuell entschieden werden. Auch hier sollte bei fehlender Krankheitsaktivität über einen Zeitraum von fünf Jahren die Therapiestrategie kritisch geprüft und ein Wechsel auf eine weniger risikoreiche Behandlung erwogen werden. Besondere Vorsicht ist jedoch beim Absetzen von Medikamenten mit häufigem *Rebound*-Effekt erforderlich. Schließlich wird eine regelmäßige Aufklärung der Betroffenen über den Nutzen und die Risiken einer Therapiefortsetzung, Deeskalation oder Therapiepause, unter Berücksichtigung von *Rebound*-Effekten, geraten [Hemmer et al. 2023]. Ein wichtiger Faktor bei der Erwägung zur Therapiebeendigung ist zudem die Art und Schwere der Erstsymptomatik und Schubaktivität: Je schwerwiegender die neurologischen Funktionsstörungen vor Beginn einer (hochwirksamen) Immuntherapie waren, desto vorsichtiger sollten Entscheidungen zur Therapiebegrenzung erfolgen.

Im Falle einer Therapie-Deeskalation oder einer Therapiepause ist die sorgfältige Kontrolle des Krankheitsverlaufs besonders wichtig. Hierzu empfiehlt die Leitlinie die Durchführung klinischer und MRT-Kontrollen nach sechs und zwölf Monaten und anschließend in zwölfmonatigen Intervallen. Wird eine Krankheitsaktivität festgestellt, kann die Immuntherapie wieder aufgenommen oder reeskaliert werden [Hemmer et al. 2025].



**Abbildung 4:** Algorithmus für Therapieunterbrechung/-abbruch; modifiziert nach [Hemmer et al. 2023]. EDSS: *Expanded Disability Status Scale*; MRT: *Magnetresonanztomografie*. <sup>1</sup>Nur noch als Reservetherapie empfohlen aufgrund des Risikoprofils. <sup>2</sup>Es liegen bisher nicht genügend prospektive Studien zu Therapieunterbrechung bzw. -abbruch vor. <sup>3</sup>Bei Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptormodulatoren und Natalizumab besonders relevant.

## 5 FAZIT

Die RRMS ist mithilfe von Immuntherapien heute gut behandelbar und es können über Jahre und Jahrzehnte stabile Krankheitsverläufe erzielt werden. Die zahlreichen Wirkstoffe unterscheiden sich hinsichtlich des Wirkmechanismus, der Wirkstärke und des Sicherheitsprofils und werden in der Therapieleitlinie der DGN in drei Wirksamkeitskategorien eingeteilt. Mit der Therapie-Eskalation und der *Hit-Hard-and-Early*-Strategie stehen sich zwei Behandlungsansätze gegenüber, wobei sich letzterer bei Patient\*innen mit einem hochaktiven Verlauf zunehmend durchsetzt. Da die Wirksamkeit von Immuntherapien im höheren Alter nicht untersucht ist und das Risiko von unerwünschten

Reaktionen steigt, müssen Strategien zur Therapie-Deeskalation – in erster Linie ein Absetzen der Behandlung oder ein Wechsel auf weniger risikoreiche Therapien – entwickelt werden. Dazu gibt es allerdings gegenwärtig kaum Daten aus kontrollierten Studien. Hier muss dringend eine Intensivierung der klinischen Forschung stattfinden. Es wird jedoch bereits jetzt empfohlen, bei fehlender Krankheitsaktivität über fünf Jahre und unter Beachtung möglicher *Rebound*-Effekte eine Deeskalation in Erwägung zu ziehen. Die Entscheidung sollte individuell und unter Berücksichtigung des Patient\*innenwunschs getroffen werden.

## 6 LITERATUR

- Bar-Or A** und Li R. Cellular immunology of relapsing multiple sclerosis: interactions, checks, and balances. *Lancet Neurol* 2021;20(6):470 – 83
- Barry B**, Erwin AA, Stevens J, et al. Fingolimod rebound: a review of the clinical experience and management considerations. *Neurol Ther* 2019;8(2):241 – 50
- Bittner S**, Pape K, Klotz L, et al. Implications of immunometabolism for smouldering MS pathology and therapy. *Nat Rev Neurol* 2023;19(8):477 – 88
- Brown JWL**, Coles A, Horakova D, et al. Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *Jama* 2019;321(2):175 – 87
- Bsteh G**, Feige J, Ehling R, et al. Discontinuation of disease-modifying therapies in multiple sclerosis – clinical outcome and prognostic factors. *Mult Scler* 2017;23(9):1241 – 8
- Clinicaltrials.gov**. 2023. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Abgerufen am 02.06.2023
- Coerver E**, Fung WH, de Beukelaar J, et al. Discontinuation of first-line disease-modifying therapy in stable multiple sclerosis (DOT-MS): an early terminated multicenter randomized controlled trial (O099/1281). *Mult Scler J* 2023;29(3\_suppl):4 – 136
- Cohan SL**, Moses H, Calkwood J, et al. Clinical outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis who switch from natalizumab to delayed-release dimethyl fumarate: a multicenter retrospective observational study (STRATEGY). *Mult Scler Relat Disord* 2018;22:27 – 34
- Corboy JR**, Fox RJ, Kister I, et al. Risk of new disease activity in patients with multiple sclerosis who continue or discontinue disease-modifying therapies (DISCOMS): a multicentre, randomised, single-blind, phase 4, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2023;22(7):568 – 77
- Dendrou CA**, Fugger L und Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol* 2015;15(9):545 – 58
- Devonshire V**, Havrdova E, Radue EW, et al. Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: subgroup analyses of the double-blind, randomised, placebo-controlled FREEDOMS study. *Lancet Neurol* 2012;11(5):420 – 8
- Dong-Si T**, Gheuens S, Gangadharan A, et al. Predictors of survival and functional outcomes in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol* 2015;21(6):637 – 44
- Filippi M**, Bar-Or A, Piehl F, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4(1):43
- Foley JF**, Defer G, Ryerson LZ, et al. Comparison of switching to 6-week dosing of natalizumab versus continuing with 4-week dosing in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (NOVA): a randomised, controlled, open-label, phase 3b trial. *Lancet Neurol* 2022;21(7):608 – 19
- Fox RJ**, Bar-Or A, Traboulsee A, et al. Efficacy and safety of telectrinib versus placebo in non-relapsing secondary progressive multiple sclerosis: results from the phase 3 HERCULES trial. ECTRIMS Annual Congress, Kopenhagen, Dänemark, 2024
- Gobbi C**, Meier DS, Cotton F, et al. Interferon beta 1b following natalizumab discontinuation: one year, randomized, prospective, pilot trial. *BMC Neurol* 2013;13:101
- Goncuoglu C**, Tuncer A, Bayraktar-Ekincioglu A, et al. Factors associated with fingolimod rebound: a single center real-life experience. *Mult Scler Relat Disord* 2021;56:103278
- Graf J**, Akmatov MK, Meuth SG, et al. Updated multiple sclerosis incidence, 2015-2022. *JAMA Neurology* 2024;81(10):1100 – 2
- Haase S** und Linker RA. Inflammation in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2021;14:17562864211007687
- Harding K**, Williams O, Willis M, et al. Clinical outcomes of escalation vs early intensive disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2019;76(5):536 – 41

- Hatcher SE**, Waubant E, Nourbakhsh B, et al. Rebound syndrome in patients with multiple sclerosis after cessation of fingolimod treatment. *JAMA Neurol* 2016;73(7):790 – 4
- Havla J**, Gerdes LA, Meinl I, et al. De-escalation from natalizumab in multiple sclerosis: recurrence of disease activity despite switching to glatiramer acetate. *J Neurol* 2011;258(9):1665 – 9
- He A**, Merkel B, Brown JW, et al. Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study. *Lancet Neurol* 2020;19(4):307-16
- Hemmer B**, Bayas A, Berthele A, et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie. 2023. [https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/cms-content/030050\\_Living\\_Guideline\\_MS\\_2023\\_V6.1\\_1683804260184.pdf](https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/cms-content/030050_Living_Guideline_MS_2023_V6.1_1683804260184.pdf). Abgerufen am 31.07.2023
- Hua LH**, Fan TH, Conway D, et al. Discontinuation of disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis over age 60. *Mult Scler* 2019;25(5):699-708
- Hutchinson M**, Kappos L, Calabresi PA, et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol* 2009;256(3):405-15
- Iaffaldano P**, Lucisano G, Caputo F, et al. Long-term disability trajectories in relapsing multiple sclerosis patients treated with early intensive or escalation treatment strategies. *Ther Adv Neurol Disord* 2021;14:17562864211019574
- Juto A**, Fink K, Al Nimer F, et al. Interrupting rituximab treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis; no evidence of rebound disease activity. *Mult Scler Relat Disord* 2020;37:101468
- Kaminsky AL**, Omorou AY, Soudant M, et al. Discontinuation of disease-modifying treatments for multiple sclerosis in patients aged over 50 with disease inactivity. *J Neurol* 2020;267(12):3518 – 27
- Kister I**, Spelman T, Alroughani R, et al. Discontinuing disease-modifying therapy in MS after a prolonged relapse-free period: a propensity score-matched study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87(10):1133 – 7
- Kister I**, Spelman T, Patti F, et al. Predictors of relapse and disability progression in MS patients who discontinue disease-modifying therapy. *J Neurol Sci* 2018;391:72 – 6
- Leadbetter R**, MacAskill M, Myall DJ, et al. Multiple sclerosis mortality in New Zealand: a nationwide prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2023;94(7):511 – 7
- Lunde HMB**, Assmus J, Myhr KM, et al. Survival and cause of death in multiple sclerosis: a 60-year longitudinal population study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88(8):621 – 5
- Montalban X**, Vermersch P, Arnold DL, et al. Safety and efficacy of evobrutinib in relapsing multiple sclerosis (evolutionRMS1 and evolutionRMS2): two multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 trials. *Lancet Neurol* 2024;23(11):1119 – 32
- Morrow SA**, Clift F, Devonshire V, et al. Use of natalizumab in persons with multiple sclerosis: 2022 update. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2022;65:103995
- MS International Federation**. Atlas of MS. 2023. <https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms>. Abgerufen am 01.06.2023
- Müller J**, Cagol A, Lorscheider J, et al. Harmonizing definitions for progression independent of relapse activity in multiple sclerosis: a systematic review. *JAMA Neurol* 2023;80(11):1232 – 45
- Palmer AJ**, van der Mei I, Taylor BV, et al. Modelling the impact of multiple sclerosis on life expectancy, quality-adjusted life years and total lifetime costs: evidence from Australia. *Mult Scler* 2020;26(4):411 – 20
- Perdaens O** und van Pesch V. Molecular mechanisms of immunosenescence and inflammaging: relevance to the immunopathogenesis and treatment of multiple sclerosis. *Front Neurol* 2021;12:811518
- Prosperini L**, Kinkel RP, Miravalle AA, et al. Post-natalizumab disease reactivation in multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord* 2019;12:1756286419837809
- Prosperini L**, Mancinelli CR, Solaro CM, et al. Induction versus escalation in multiple sclerosis: a 10-year real world study. *Neurotherapeutics* 2020;17(3):994 – 1004
- Prosperini L**, Scarpazza C, Imberti L, et al. Age as a risk factor for early onset of natalizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol* 2017;23(5):742 – 9
- Raffel J**, Wakerley B und Nicholas R. Multiple sclerosis. *Medicine* 2016;44(9):537 – 41
- Shalaby NM**, Rushdi R, Alroughany R, et al. Impact of fingolimod discontinuation strategy on recurrence of disease activity in individuals with multiple sclerosis. *Int J MS Care* 2024;26(Q4):329 – 40
- Shirani A**, Zhao Y, Petkau J, et al. Multiple sclerosis in older adults: the clinical profile and impact of interferon beta treatment. *Biomed Res Int* 2015;2015:451912
- Vaughn CB**, Jakimovski D, Kavak KS, et al. Epidemiology and treatment of multiple sclerosis in elderly populations. *Nat Rev Neurol* 2019;15(6):329 – 42
- Vollmer BL**, Wolf AB, Sillau S, et al. Evolution of disease modifying therapy benefits and risks: an argument for de-escalation as a treatment paradigm for patients with multiple sclerosis. *Front Neurol* 2021;12:799138
- Walton C**, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler* 2020;26(14):1816 – 21
- Weideman AM**, Tapia-Maltos MA, Johnson K, et al. Meta-analysis of the age-dependent efficacy of multiple sclerosis treatments. *Front Neurol* 2017;8:577
- Zecca C**, Riccitelli GC, Calabrese P, et al. Treatment satisfaction, adherence and behavioral assessment in patients de-escalating from natalizumab to interferon  $\beta$ . *BMC Neurol* 2014;14:38



<https://cmemedipoint.de/neurologie/therapie-deeskalation-bei-ms/>

## LERNKONTROLLFRAGEN

Die Lernkontrollfragen lassen sich **online** beantworten.

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

### 1. Welche Aussage zum Krankheitsverlauf der Multiplen Sklerose (MS) ist richtig?

- a. Die Mehrheit der Betroffenen weltweit hat zum Zeitpunkt der Diagnose eine primär progrediente MS (PPMS).
- b. In Deutschland haben zum Diagnosezeitpunkt 6 % der Menschen mit MS eine schubförmig remittierende MS (RRMS).
- c. Die PPMS kann im weiteren Verlauf in eine sekundär progrediente MS (SPMS) übergehen.
- d. Der Übergang in eine SPMS trat vor Verfügbarkeit der Immuntherapien nur bei einer Minderheit auf.
- e. Mithilfe krankheitsmodifizierender Therapien (DMT) können über Jahre andauernde stabile Krankheitsverläufe erzielt werden.

### 2. Welcher Wirkstoff wird in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) der Wirksamkeitskategorie 2 zugeordnet?

- a. Beta-Interferone
- b. Dimethylfumarat
- c. Ozanimod
- d. Alemtuzumab
- e. Ofatumumab

### 3. Welche Aussage zur Therapie-Eskalation ist falsch?

- a. Bei diesem Ansatz erfolgt die initiale Behandlung mit Medikamenten einer niedrigeren Wirkstärke und einem guten Sicherheitsprofil.
- b. Diese Strategie wird von der DGN-Leitlinie auch dann empfohlen, wenn die Wahrscheinlichkeit für einen hochaktiven Verlauf hoch ist.
- c. Innerhalb der Wirksamkeitskategorie 1 gibt es keine Präferenz für einen Wirkstoff; die Wahl sollte individuell getroffen werden.
- d. Wird unter der Therapie ein entzündlich aktiver Verlauf festgestellt, so soll eine Umstellung auf ein Medikament höherer Wirksamkeitskategorien erfolgen.
- e. Für die Einstufung als wahrscheinlich hochaktiv werden klinische und MR-tomografische Kriterien herangezogen.

### 4. Welche Aussage zur frühen hochwirksamen Therapie der MS ist richtig? Die **Hit-Hard-and-Early-Strategie** ist Kohortenstudien zufolge über einen Zeitraum von fünf Jahren im Vergleich zur Eskalationstherapie verbunden mit einem ...

- a. ... geringeren Risiko für den Übergang in eine SPMS und einer geringeren durchschnittlichen Veränderung des *Expanded-Disability-Status-Scale*-(EDSS-)Wertes.
- b. ... geringeren Risiko für den Übergang in eine SPMS und einer höheren durchschnittlichen Veränderung des EDSS-Wertes.
- c. ... höheren Risiko für den Übergang in eine SPMS und einer geringeren durchschnittlichen Veränderung des EDSS-Wertes.
- d. ... höheren Risiko für den Übergang in eine SPMS und einer höheren durchschnittlichen Veränderung des EDSS-Wertes.
- e. ... ähnlichen Risiko für den Übergang in eine SPMS und einer ähnlichen durchschnittlichen Veränderung des EDSS-Wertes.

**5. Welche Aussage zur Dauer der Immuntherapie bei MS ist richtig? Mögliche Exit-Strategien sollten erstmalig mit den Patient\*innen besprochen werden ...**

- a. ... vor der Therapiewahl.
- b. ... zwei Jahre nach Therapiebeginn.
- c. ... beim Auftreten von Nebenwirkungen.
- d. ... sobald die Betroffenen das 55. Lebensjahr erreicht haben.
- e. ... nach mehreren Jahren Therapie ohne Nachweis von Krankheitsaktivität.

**6. Welche Aussage zur DISCOMS-Studie ist richtig?**

- a. Es handelte sich um eine der wenigen retrospektiven Registerstudien.
- b. Es wurden nur Personen mit RRMS eingeschlossen.
- c. Zu den Einschlusskriterien gehörte, dass die Betroffenen innerhalb der letzten zwei Jahre eine geringe Schubaktivität aufwiesen.
- d. Der Anteil an Personen mit einer bestätigten Behinderungsprogression lag in den Gruppen mit fortgesetzter oder beendeter Therapie jeweils unter 8 %.
- e. Die statistische Auswertung des primären Endpunktes (Anteil an Personen mit einem neuen Krankheitsereignis) ließ keine eindeutige Schlussfolgerung zur Nicht-Unterlegenheit des Absetzens der Immuntherapie gegenüber dem Fortsetzen zu.

**7. Was gehört einer retrospektiven Studie zufolge nicht zu den Prädiktoren für die Schubaktivität oder Behinderungsprogression nach dem Absetzen von Immuntherapien?**

- a. Jüngerer Alter
- b. Männliches Geschlecht
- c. Schubaktivität vor dem Absetzen
- d. Behinderung bei Baseline
- e. Behinderungsprogression innerhalb von drei Jahren vor dem Absetzen

**8. Rebound-Effekte sind vor allem ein Merkmal welcher Substanzen?**

- a. Substanzen, die CD52-positive Zellen depletieren
- b. Substanzen, die CD20-positive Zellen depletieren
- c. Substanzen, die die Immunzellproliferation hemmen
- d. Substanzen, die die Zellmigration hemmen
- e. Substanzen, die unspezifisch wirken

**9. Welche Aussage zum Spezialfall der älteren Menschen mit MS ist richtig?**

- a. Die Wirksamkeit der Immuntherapie ist bei Personen mit MS bis ins hohe Alter (> 70 Jahre) belegt.
- b. Hochwirksame DMT sind einer Metaanalyse zufolge auch bei Betroffenen  $\geq 55$  Jahre anderen DMT überlegen.
- c. Mit zunehmendem Alter nimmt die autoaggressive Reaktionsbereitschaft des Immunsystems zu.
- d. Mit dem Alter steigt das Risiko für unerwünschte Ereignisse.
- e. Ein höheres Alter bei der Diagnose einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) war laut einer Studie mit einer geringeren Mortalität assoziiert.

**10. Über welche Mindestdauer sollte bei Anwendung einer Immuntherapie (außer Cladribin und Alemtuzumab) keine Krankheitsaktivität nachweisbar sein, um eine Therapie-Deeskalation in Erwägung ziehen zu können?**

- a.  $\geq 1$  Jahr
- b.  $\geq 3$  Jahre
- c.  $\geq 5$  Jahre
- d.  $\geq 10$  Jahre
- e.  $\geq 15$  Jahre

**Wann ist weniger mehr? – Deeskalation der Therapie bei Multipler Sklerose**

VNR: 2760909014218070019 | Gültigkeitsdauer: 11.02.2025 – 11.02.2026

Zertifiziert bei der Bayerischen Landesärztekammer mit **4** CME-Punkten

**Angaben zur Person:** (Bitte leserlich ausfüllen)

Ihre Punkte werden über Ihre EFN-Nummer an den elektronischen Informationsverteiler (EIV) gemeldet, der die Punkte an Ihre zuständige Ärztekammer weiterleitet. Ohne Angabe der EFN-Nummer müssen Sie Ihre Punkte selbst melden.

EFN-Nummer eintragen oder Aufkleber aufkleben

Frau  Herr  Divers

Titel, Vorname, Name

Straße, Hausnummer

PLZ, Ort

**Zusätzliche Daten:** (Angabe ist freiwillig)

niedergelassene\*r Ärzt\*in  
 angestellt – Klinik  
 angestellt – sonst. Arbeitgeber\*in

Fachgebiet

**Bitte informieren Sie mich 1x im Monat über neue Fortbildungen per E-Mail.**

E-Mail-Adresse (Angabe ist freiwillig und kann jederzeit per E-Mail an info@cmemedipoint.de widerrufen werden)



**Auswertung der Lernerfolgskontrolle und Evaluation (PN: 4903) - Bitte kreuzen Sie an:**

LERNERFOLGSKONTROLLE					
•	a	b	c	d	e
1	a	b	c	d	e
2	a	b	c	d	e
3	a	b	c	d	e
4	a	b	c	d	e
5	a	b	c	d	e
6	a	b	c	d	e
7	a	b	c	d	e
8	a	b	c	d	e
9	a	b	c	d	e
10	a	b	c	d	e

Evaluation (freiwillig): Bitte bewerten Sie nach dem Schulnoten-System (1 = ja, sehr; 6 = gar nicht)		1	2	3	4	5	6
<b>A</b>	Meine Erwartungen hinsichtlich der Fortbildung haben sich erfüllt.	1	2	3	4	5	6
<b>B</b>	Während des Durcharbeitens habe ich fachlich gelernt.	1	2	3	4	5	6
<b>C</b>	Der Text hat Relevanz für meine praktische Tätigkeit.	1	2	3	4	5	6
<b>D</b>	Die Didaktik, die Eingängigkeit und die Qualität des Textes sind sehr gut.	1	2	3	4	5	6
<b>E</b>	Der Aufwand für die Bearbeitung (zeitlich und organisatorisch) hat sich gelohnt.	1	2	3	4	5	6
<b>F</b>	In der Fortbildung wurde die Firmen- und Produktneutralität gewahrt.	1	2	3	4	5	6

➔  **PFLICHTFELD: Mit meiner Unterschrift versichere ich, dass ich die Beantwortung der Fragen selbstständig und ohne fremde Hilfe durchgeführt habe. Ich stimme der Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten für die Auswertung der Lernkontrollfragen und der Punkteverwaltung zu.**

Der Zustellung der Teilnahmebescheinigung durch den\*die Sponsor\*in stimme ich zu.

Ort, Datum

Unterschrift

Datenschutz: Ihre Daten werden ausschließlich für die Auswertung der Antworten verwendet. Als Veranstalter ist CME MEDIPOINT verpflichtet Ihre Ergebnisse für 10 Jahre zu speichern und auf Verlangen der zertifizierenden Ärztekammer vorzulegen. Es erfolgt keine Speicherung darüber hinaus. Namens- und Adressangaben dienen nur dem Versand der Teilnahmebescheinigungen. Ihre Punkte werden über Ihre EFN an den elektronischen Informationsverteiler (EIV) gemeldet, der die Punkte an die Ärztekammern weiterleitet. Sie können diese Einwilligung jederzeit widerrufen.

**CME MEDIPOINT**

Bei Fragen wenden Sie sich bitte an: [info@cmemedipoint.de](mailto:info@cmemedipoint.de) oder besuchen Sie unsere Internetseite [www.cmemedipoint.de](http://www.cmemedipoint.de).

Optional Außendienst-Stempel/Adresse eintragen

## **IMPRESSUM**

AUTOR

**Prof. Dr. med. Gereon Nelles**

Neurologische Gemeinschaftspraxis NeuroMed Campus  
Köln

INTERESSENKONFLIKTE

Honorare für Beratung und/oder Prüfarztstätigkeit und/oder Vorträge während der letzten 5 Jahre:  
Biogen, Bayer, Bristol-Myers-Squibb, Hexal, Jansen, Lilly, Merck, Neuraxpharm, Novartis, Roche

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Martina Reitz & Cristina Garrido  
KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von  
CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Bayer Vital GmbH mit insgesamt 8.455 € finanziert.  
Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachter\*innen auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit  
und Produktneutralität geprüft. Jede\*r Gutachter\*in unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf [www.cmemedipoint.de](http://www.cmemedipoint.de) online verfügbar.