

Handout nur für Eigenbedarf!

Behandlung der Multiplen Sklerose: Erfolgsgeschichten und Herausforderungen

Dr. Martina Sintzel
mc's medical communication services

1

Themen

- Multiple Sklerose – eine kurze Einführung
- Diagnose
- Immuntherapien
- Spezialsituationen
 - Kinderwunsch und MS
 - Aelterwerden und MS
- Neue Therapiekategorie: Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitoren (BTKi)
- Symptomatische Therapien bei MS – Ausgewählte Symptome
- Zusammenfassung

Multiple Sklerose (MS) – eine kurze Einführung

- MS ist eine fortschreitende entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystem (ZNS)
- Weltweit sind ca. 2.8 Mio Menschen betroffen, in der Schweiz ca. 15'000
 - 2-3 mal mehr Frauen als Männer haben MS
- Typischerweise wird MS zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr diagnostiziert
 - Bei 3-10% kann sich die MS bereits im Kindesalter entwickeln, seltener (jedoch zunehmend) auch erst im höheren Erwachsenenalter
- Die MS Symptome sind vielfältig / unspezifische frühe Symptome (siehe Kasten)
- Die Ursache von MS ist unbekannt, wohl eine Kombination von genetischen und Umweltfaktoren

Oft beschriebene frühe Symptome

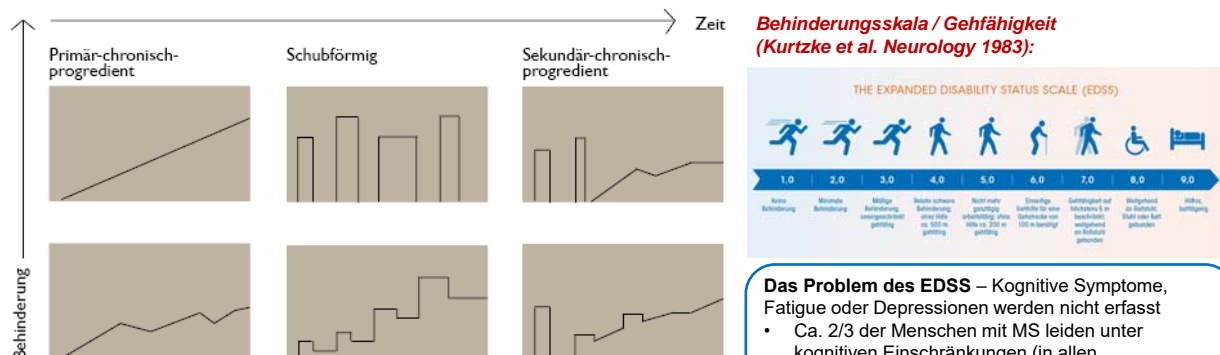
- Uebermässige Fatigue
- Schwierigkeiten beim Gehen, häufiges Stolpern, Gleichgewicht verlieren
- Taubheitsgefühl, Kribbeln
- Schmerzen
- Steifigkeit, Spasmen
- Sehstörungen
- Kognitive Störungen

Quellen: www.msif.org, www.multiplesklerose.ch, <https://multiplesclerosisnewstoday.com/symptoms-of-multiple-sclerosis/> Koch-Henriksen et al. Neurology 2018;90:e1954-e1963.

3

Die Verlaufsformen von MS

- Bei ca. 85% der Betroffenen beginnt die MS schubförmig
- Ca. 15% der Betroffenen haben einen primär chronisch progredienten Verlauf



Behinderungsskala / Gehfähigkeit (Kurtzke et al. Neurology 1983):



Das Problem des EDSS – Kognitive Symptome, Fatigue oder Depressionen werden nicht erfasst

- Ca. 2/3 der Menschen mit MS leiden unter kognitiven Einschränkungen (in allen Krankheitsstadien), ca. 80% an Fatigue
- Oft sind sie der Grund fürs Aufgeben der Arbeit oder für soziale Einschränkungen

Quellen: www.msif.org, www.multiplesklerose.ch, <https://www.ms-begleiter.de/leben/mobil-bleiben-was-bedeutet-der-edss>, <https://www.nationalmssociety.org/Symptoms-Diagnosis/MS-Symptoms>, DeLuca J et al. Nat Rev Neurol 2020; 16: 319-32.

MS Diagnose



Handout nur für Eigenbedarf!

Erläuterung der McDonald-Kriterien 2017

Klinische Präsentation	Läsionen	Zusätzliche Parameter, die für eine Diagnose erforderlich sind
Schubförmige MS («relapsing-remitting», RRMS)		
1 ≥ 2 klinisch nachgewiesene Schübe	≥ 2	Keine
2 ≥ 2 klinisch nachgewiesene Schübe	1 ¹	Keine
3 ≥ 2 klinisch nachgewiesene Schübe	1	Räumliche Dissemination entweder ein klinisch nachgewiesener Schub mit nachgewiesenen Läsionen oder Nachweis der räumlichen Dissemination
4 1 klinisch nachgewiesener Schub	≥ 2	Zeitliche Dissemination entweder ein weiterer klinisch nachgewiesener Schub oder Nachweis der zeitlichen Dissemination oder oligoklonale Banden im Liquor, die im Serum nicht nachweisbar sind
5 1 klinisch nachgewiesener Schub	1	Räumliche UND zeitliche Dissemination
Primär progrediente MS (PPMS)		
6 ≥ 1 Jahr klinische Behinderungsprogression ohne Schübe		Zutreffen von mindestens zwei der folgenden drei Punkte: - mindestens eine T2-Läsion periventrikulär, kortikal/juxtakortikal oder infratentoriell - mindestens 2 T2 Läsionen im spinalen MRT - Nachweis von oligoklonalen IgG-Banden im Liquor



¹ sowie historische Indizien für einen früheren Schub basierend auf einer eindeutig lokalisierbaren Läsion

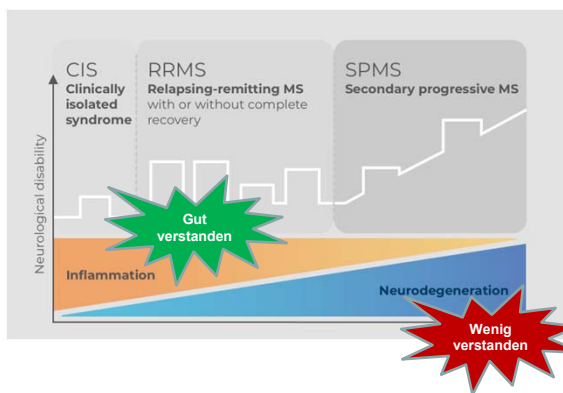
MRT: Magnetresonanztomographie. CSF: Zerebrospinalflüssigkeit. VEP: Visuell evozierte Potentiale. Thompson A et al. Lancet Neurol 2018; 17(2): 162-73. www.multiplesklerose.ch

MS Pathologie

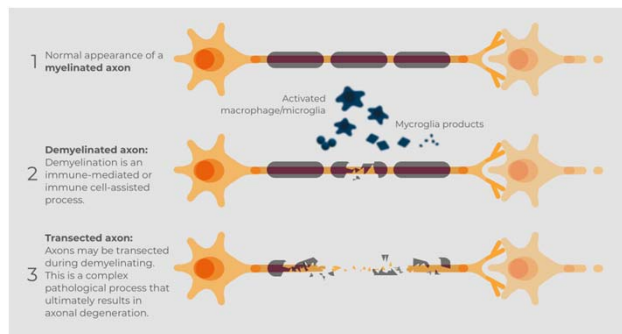


Handout nur für Eigenbedarf!

Inflammation und Neurodegeneration

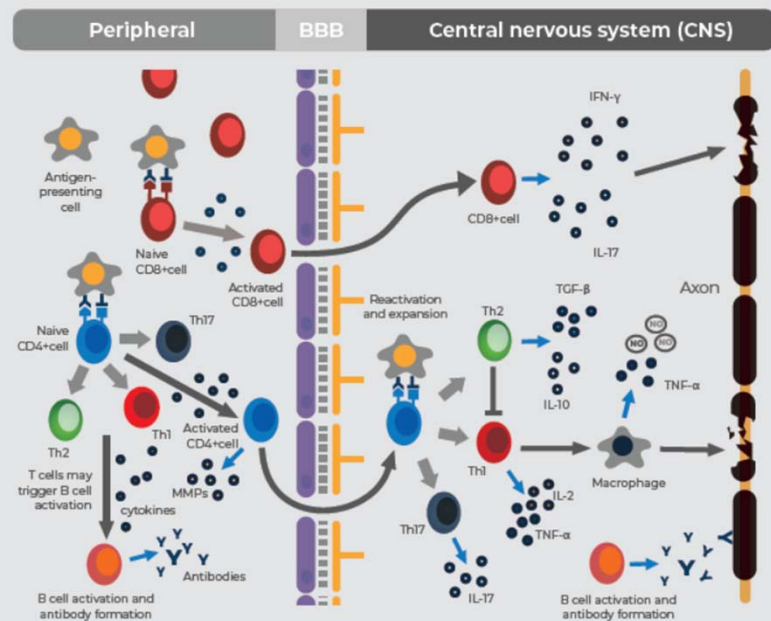


Demyelinisierung und axonale degeneration



Oksenberg JR, Barcellos LF. Genes Immun 2005; 6: 375-87. Trapp BD, Nave KA. Ann Rev Neurosci 2008; 31: 247-69. Abbildungen: www.betaferon.com

MS Pathologie (Fokus Inflammation)



Wiendl H and Kieseeler B, Expert Opin Investig Drugs 2003 Apr; 12(4): 689-712. Kieseeler B, CNS Drugs 2011; 25 (6): 491-502. Kasper L and Reder A, Ann Clin Transl Neurol 2014; 1(8): 622-633. Dendrou CA et al, Nat. Rev. Immunol. 2015; 15: 545-558. Baecher-Allan C et al, Neuron. 2018 Feb 21;97(4):742-768. NO = nitric oxide, IL= Interleukin, TNF-α = tumor necrosis factor α, TGF-β = transforming growth factor β

mc's
medical communication services
Handout nur für Eigenbedarf!

Abbildung: Adaptiert von
www.betaferon.com

Behandlung der MS

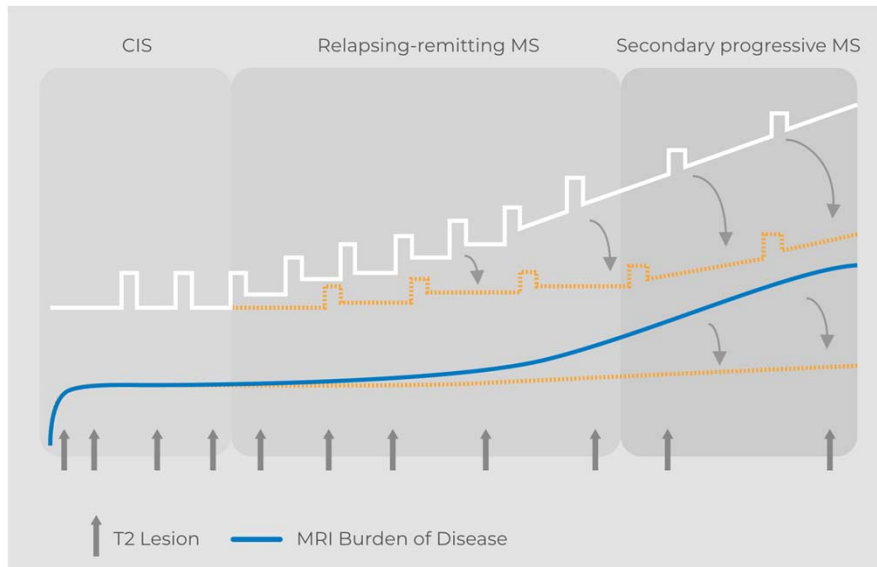
mc's
medical communication services
Handout nur für Eigenbedarf!

- MS ist nicht heilbar
- Drei Kategorien von Medikamenten
 1. Schubtherapie: i.d.R. hochdosierte Steroide, z.B. IV Methylprednisolon (500mg oder) 1000 mg für 3 bis 5 Tage, alternativ orale Applikation von Steroiden
 2. Verlaufsmodifizierende Therapien, gute Auswahl für schubförmige MS, wenig Optionen für progrediente MS Verläufe
 3. Symptomatische Therapien
 - Fortschritte bei der Behandlung der Gehfähigkeit oder der Spastik
 - Wenig Evidenz für die Behandlung von kognitiven Störungen oder Fatigue
 - Insgesamt eine komplexe Sache für die Spezialisten, z.B. kann eine Behandlung zwar die Spastik und Schmerzen verbessern, gleichzeitig die Mobilität verschlechtern

Verlaufsmodifizierende MS Therapien – das Prinzip

mc's
medical communication services

Handout nur für Eigenbedarf!



Therapieeffekte

- Weniger Schübe (gute Evidenz)
- MRT – weniger neue T1 Läsionen bzw. geringere Ansammlung von Läsionen (gute Evidenz)
- Hinauszögern der Behinderungsprogression (gemischte Resultate)
- Hinauszögern von SPMS (schwierig nachzuweisen, gemischte Resultate)

Montalban X et al. Mult Scler 2018; 24(2): 96-120. Rae-Grant A et al. Neurology 2018; 90(17): 777-88. Signori A et al. Mult Scler Rel Disord 2016; 6: 57-63. Abbildungen: www.betaferon.com

Behandlung der schubförmigen MS

mc's
medical communication services

Handout nur für Eigenbedarf!

«Injectables» / ABCER

- Interferon beta-1a (Avonex, Rebif)
- Interferon beta-1b (Betaferon, Extavia)
- Pegyliertes IFNB-1a (Plegridy)
- Glatiramer acetate (Copaxone, Glatiramyl)

Fumarate (oral)

- Dimethylfumarat (Tecfidera)
- Diroximelfumarat (Vumerity)

S1P Rezeptor modulatorien (oral)

- Fingolimod (Gilenya, Fingolimod-M)
- Ozanimod (Ponvory)

Oral – andere

- Teriflunomid (Aurovelo)

Monoklonale Antikörper

- Natalizumab (Tysabri)
- Alemtuzumab (Lemtrada)
- Ocrelizumab (Ocrevus)
- Ofatumumab (Kesimpta)

Experimentelle Therapien / Nischenmedikamente

- Mitoxantron
- autologe Stammzelltherapie (aHSCT)

Eine Erfolgsgeschichte!
Über 20 Therapien mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zugelassen.

Behandlung von Menschen mit progredienten Formen von MS (PPMS / SPMS)

mc's
 medical communication services
 Handout nur für Eigenbedarf!

«Injectables»

- Interferon beta-1b (Betaferon, Extavia) – aktive SPMS / Schübe

Fumarate (oral)

-

S1P Rezeptor modulation (oral)

- Siponimod (Mayzent) SPMS

Oral – andere

-

Monoklonale Antikörper

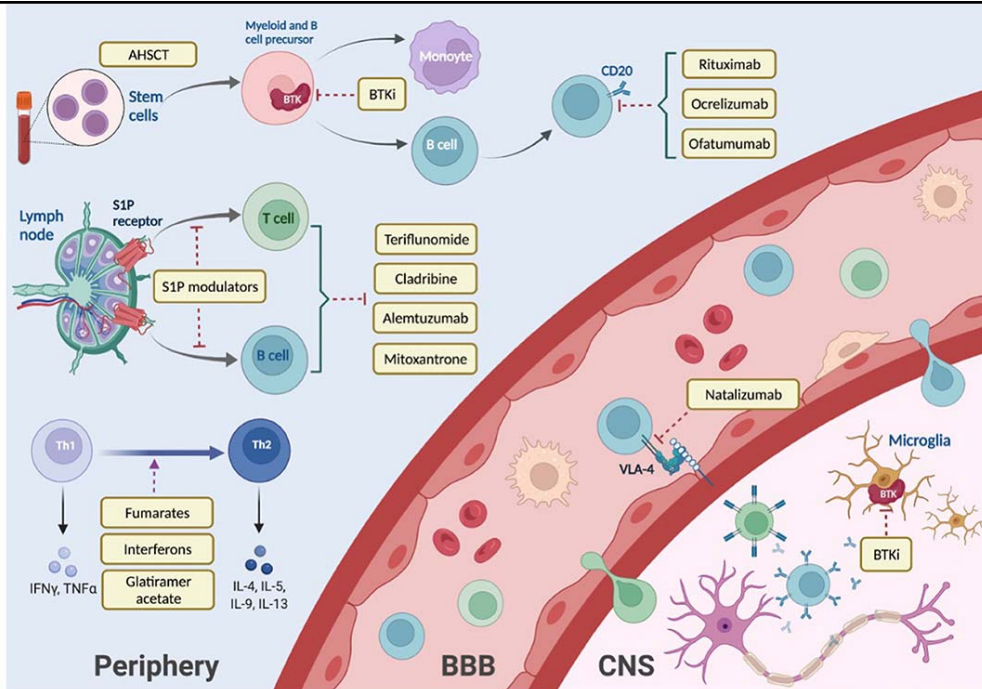
- Ocrelizumab (Ocrevus) - PPMS

Nischenmedikament

- Mitoxantron

Eine Herausforderung!
 Effiziente Therapien für Menschen mit progredienter MS (PPMS/SPMS) fehlen weitgehend

PPMS, primär progrediente MS, SPMS, sekundär progrediente MS



mc's
 medical communication services
 Handout nur für Eigenbedarf!

Yang et al. Front. Neurol. 2022;13:824926

Created with BioRender.com

MS Therapie - Deutsches Therapie-schema:

		McDonald MS: Relapsierende MS (RMS)		Progrediente MS (PMS)		
Indikation		KIS	RRMS	SPMS	PPMS	
Verlaufmodifizierende Therapie	Hoch-aktiv ¹ Erst- sowie Zweitlinientherapie		Gepulste Therapien » Alemtuzumab » Cladribin » Ocrelizumab Kontinuierliche Therapien » Ofatumumab » Natalizumab ³ » S1P-Modulatoren (Fingolimod, Ozanimod, Ponesimod)	mit Schüben » Cladribin » Interferon-β 1b sc » Ocrelizumab » Ofatumumab » Ponesimod » Siponimod » (Mitoxantron ²)	ohne Schübe, aber mit MRT-Aktivität » Siponimod	mit klinischer / MRT-Aktivität » Ocrelizumab
	Mild / moderat	» Interferon-β 1a im » Interferon-β 1a sc » Interferon-β 1b sc	» Dimethylfumarat /Diroximelfumarat » Glatirameracetat ⁴ » Interferone ⁴ » Teriflunomid » (Azathioprin ⁵)			
Schub-therapie	1. Wahl	» Methylprednisolonpuls				
	2. Wahl	» Plasmaseparation				

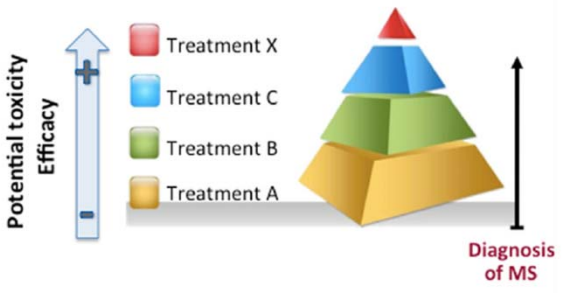
¹ Azathioprin ist formal zugelassen, wird allerdings nur noch in den seltensten Fällen angewendet (2.Wahl)
² Mitoxantron ist hier – sowie bei hochaktiver RRMS – formal ebenfalls zugelassen, wird allerdings nur noch in den seltensten Fällen aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils und der kumulativen Höchstosis angewendet (2.Wahl)
³ Natalizumab: sowohl i.v. als auch s.c., insbesondere bei HPyV-2(JCV)-Antikörper-Positivität (HPyV-2(JCV)-AK<0,9 HPyV-2(JCV)-Antikörper) ist aufgrund des PML-Risikos unbedingte die Risikozertifizierung zu beachten Hohes Risiko für PML bei i) vorheriger Immunsuppression, ii) ≥18 Monate kontinuierliche Therapie, iii) positivem HPyV-2(JCV)-Antikörperstatus
⁴ Mit Glatirameracetat sind auch gleichzeitig Glatirameroide gemeint.
⁵ Die Entscheidung zur Art der Therapie (sowie zum Therapiekonzept) leitet sich von der Einschätzung der Erkrankungsaktivität sowie -schwere ab und beinhaltet damit Erst- oder Zweitlinientherapien. Leistung der verfügbaren Medikamente alphabetisch, nicht nach Wirkstärke oder Präferenz. (Therapieschema aktualisiert auf Basis des KNKMS-Schemas, Aktuelle Neurologie 2014). KIS: klinisch isoliertes Syndrom, MRT: Magnetresonanztomographie, MS: Multiple Sklerose, PMS: progrediente MS, PPMS: primär progrediente MS, RMS: relapsierende MS, RRMS: schubförmig-relapsierende MS (engl.: relapsing-remittingMS), SPMS: sekundär progrediente MS, S1P: Sphingosin-1-Phosphat

<https://ms-qualitaetshandbuch.de/therapieschema-ms>

MS Therapieapproach – Eskalation vs. Induktion

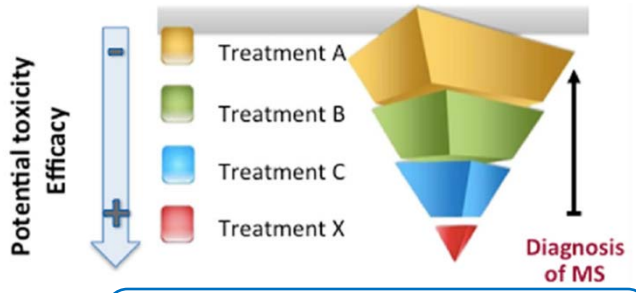


Eskalation



Beginn mit einer Erstlinientherapie.
 Bei ungenügender Wirkung, Eskalation zu einer wirksameren Therapie mit höheren Risiko.
 In-line mit Labels, dadurch real-world erprobt

Induktion



Beginn mit einer Induktionstherapie.
 Danach eine «Erhaltungstherapie».
 Wenig Evidenz für diesen Approach – aktueller Trend

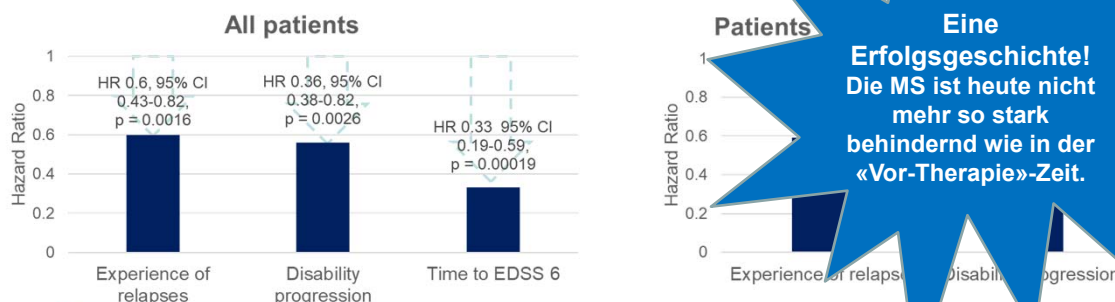
Ruggieri et al. Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders 2018;3:5

MS Therapien in Real-World - Langzeiterfahrungen

mc's
medical communication services

Handout nur für Eigenbedarf!

MS Base Register - Modell zur Berechnung der Langzeitwirkung von MS Therapien:
14'717 Patienten, davon 1'085 Patienten mit ≥ 15 Jahren Beobachtungszeit
102,978 Patientenjahre, davon 69% auf MS Therapie (IFNB/C β 59%, Nat 5% & Fingol 10%).
Vergleich von Perioden mit Behandlung (≥ 15 Tage mit tx) vs. ohne Behandlung



Laut einer Studien von Big MS Data Network (11'871 Patienten, Beobachtungszeit Median 13.2 Jahre) wird einer MS Therapie idealerweise innerhalb von 1.2 Jahren nach Krankheitsbeginn begonnen, um das Risiko der Behinderungsprogression langfristig zu verringern.

IFNB, Interferon beta, GA, glatiramer acetate, Nat, natalizumab, Fingo, fingolimod, HR, Hazard Ratio, CI, Confidence Interval. Kalincik et al. Neurology 2021; 96 (5): e783-e797. 2. Iaffaldino et al. Mult Scler 2021; 27(10):1543-1555.

MS Therapien – Nebenwirkungen

mc's
medical communication services

Handout nur für Eigenbedarf!

Wirkstoffklasse	Typische Nebenwirkungen
Interferon beta	Grippeähnliche Symptome, Reaktionen an Injektionsstellen (v.a. für subkutane Präparate), Erhöhung Transaminasen, Reduktion Lymphozytenanzahl
Glatirameracetat	Reaktionen an Injektionsstellen (z.T. Lipoatrophie), post Injektion systemische Reaktionen, selten Leberschädigungen
Fumarate	Flushing, gastro-intestinale Beschwerden / Diarrhö, Lympho-/Leukopenien, sehr selten PML
S1P Rezeptoren-Modulatoren	Infektionen, Bradyarrhythmie, Makulaödem, PRES, Erhöhung Transaminasen, selten opportunistische Infektionen (Kryptokokkose, PML)
Teriflunomide	Erhöhung Transaminasen, Teratogenität, toxische epidermale Nekrolyse
Cladribine	Erhöhtes Risiko für Infektionen, zB. Gürtelrose
Natalizumab	PML, HSV-Enzephalitis, Hepatotoxizität
Ocrelizumab/ Ofatumumab	Infusionsbedingte Reaktionen / Reaktionen an Einstichstelle, Infektionen (Atemweg, Harnweg), Lippenherpes, verminderte Immunabwehr, selten PML, Malignancies
Alemtuzumab	Sekundäre Autoimmunerkrankungen (Schilddrüse, ITP, Glomerulonephritis), Herpesreaktivierung, Listerienmeningitis
Mitoxantrone	Erhöhung Transaminasen, kumulative Cardiotoxizität, (promyelozytische) Leukämie

ITP, Immune thrombocytopenia, HSV, Herpes simplex virus, PML, progressive multifocal leucoencephalopathy, PRES, posterior reversible encephalopathy syndrome.
Zusammengefasst von www.multiplesklerose.ch, Havla et al Dtsch. Aerzteblatt Int 2016; 113: 879-886

MS Therapien und das Risiko einer systemischen Immunsuppression

mc's
medical communication services

Handout nur für Eigenbedarf!

«Injectables» / ABCER

- Interferon beta-1a (Avonex, Rebif) ◆
- Interferon beta-1b (Betaferon, Extavia) ◆
- Pegyliertes IFNB-1a (Plegridy) ◆
- Glatiramer acetate (Copaxone, Glatiramy) ◆

Fumarate (oral)

- Dimethylfumarat (Tecfidera) ▼
- Diroximelfumarat (Vumerity) ▼

S1P Rezeptor modulatoren (oral)

- Fingolimod (Gilenya, Fingolimod-Mepha) ▼
- Ozanimod (Zeposia) ▼
- Ponesimod (Ponvory) ▼

Oral – andere

- Teriflunomid (Aubagio) ▼
- Cladribine (Mavenclad) ▼

Monoklonale Antikörper

- Natalizumab (Tysabri) ▼
- Alemtuzumab (Lemtrada) ▼
- Ocrelizumab (Ocrevus) ▼
- Ofatumumab (Kesimpta) ▼

Experimentelle Therapien / Nischenmedikamente

- Mitoxantron ▼
- autologe Stammzelltherapie (aHSCT) ▼

Risiko einer systemischen Immunsuppression¹

- Nicht vorhanden ◆
- Gering ▼
- Mässig ▼
- Hoch ▼

Brownlee W, et al. Neurology. 2020 Jun 2;94(22):949-952

MS, MS Therapien und das Infektionsrisiko

mc's
medical communication services

Handout nur für Eigenbedarf!

• Menschen mit MS haben generell ein erhöhtes Infektionsrisiko

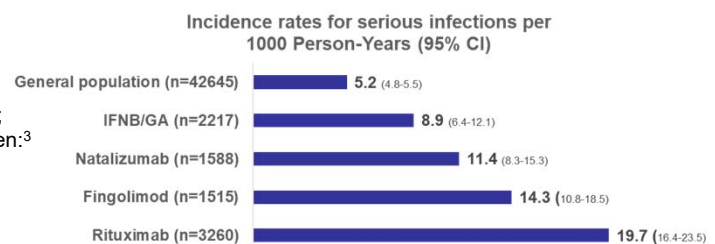
Kanadischen Daten zeigen, dass MS Patienten (n=7179) häufiger medizinische Leistungen in Zusammenhang mit Infektionen in Anspruch nehmen als Nicht-MS-Patienten (n=35'837):¹

Infektionsbedingte	Adjusted odds ratio	95% CI
... Spitalaufenthalte	2.39	2.16–2.65
... Arztvisiten	1.41	1.36–1.47
... Medikamentenrezepte	1.57	1.49–1.65

Risikofaktoren: höheres Alter, Männer, fortgeschrittene Behinderung, tiefer Sozialstatus²
(Geringeres Risiko für Pneumonie bei Behandlung mit Interferon beta wegen anti-viraler Wirkung)

• Je nach Therapie verändert sich das Infektionsrisiko

Nationales Register Schweden (2011 – 2017); 6,421 MS Patienten, 42,645 nicht MS-Patienten:³



1. Wijnands JMA et al. Mult Scler. 2017; 23: 1506–1516. 2. Marrie RA et al. Neurology 2014; 83: 929–937. 3. Luna G et al. JAMA Neurol. 2020;77(2):184-191

MS, MS Therapien und das Krebsrisiko Expertenmeinung

mc's
medical communication services

Handout nur für Eigenbedarf!

• Gemäss heutigem Wissen

- Scheint weder bei Männern noch bei Frauen das Krebsrisiko durch eine Behandlung mit Interferon beta, Glatiramerazetat oder Natalizumab erhöht zu sein
- Immunsuppressive Therapien (Mitoxantron, Azathioprin, Cyclophosphamid) scheinen das Krebsrisiko zu erhöhen
 - Das Risiko hängt von der kumulierten Dosis / Dauer der Behandlung ab (jedoch nicht von der spezifischen Therapie)
- Ebenso scheint Fingolimod das Krebsrisiko zu erhöhen
- Wenig Abschätzen lassen sich momentan die möglichen Risiken für die Fumarate, die weiteren S1P Rezeptoren-Modulatoren, Teriflunomid, die weiteren monoklonalen Antikörper oder Cladribine wegen fehlender Langzeitdaten.



Basierend auf Lebrun et al. CNS Drugs 2018; 32: 939-949, Alping et al. Ann Neurol 2020;87:688-99. Horton and Reder AT. Neurotherapeutics. 2021 Jul;18(3):1650-1653.

Kinderwunsch bei MS

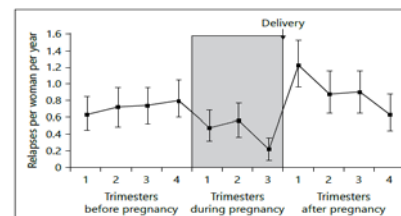
mc's
medical communication services

Handout nur für Eigenbedarf!

- Früher wurde oft von einer Schwangerschaft bei MS abgeraten¹
- Heute ist man der Ansicht, dass eine Schwangerschaft den MS Verlauf nicht negativ beeinflusst
 - Für Schubraten vor, während und nach der Schwangerschaft siehe Abbildung/Box²
 - Die Behinderungsprogression scheint unbeeinflusst³
 - Aehnliches Muster auch bei einem 2. Kind⁴
- ... und Frauen mit MS werden vermehrt schwanger (gemäss Erhebungen aus den USA)⁵
- Trotzdem bleibt die MS oft ein Grund für Kinderlosigkeit^{6,7}
- Oder die Schwangerschaft wird hinausgezögert⁵ – und je älter eine Frau ist, desto länger dauert es bis die Schwangerschaft eintritt.⁸ Das wiederum muss bei der Therapie berücksichtigt werden

MS Schübe vor, während und nach der Schwangerschaft²

(Daten von 269 Schwangerschaften in 254 Frauen aus 12 Europ. Ländern – ohne Therapie)



Bemerkungen:

- Neuere Kohorten weisen auf weniger Schüben nach der Schwangerschaft hin (idR bewusste Entscheidung - Therapie oder Stillen)⁸
- Ja nach Therapie verändert sich das Muster mit den Schüben (z.B. Rebound Effekt bei Natalizumab)⁹

1. Hughes SE. Multiple Sclerosis J. 2014; 20(6): 739-746. 2. Confavreux et al. Engl J Med 1998; 339: 285-291. 3. Andersen JB, et al. Mult Scler. 2022 Jul;28(8):1239-1247. 4. Benoit et al. Neurology; 87:1360-1367. 5. Houtchens et al. Neurology 2018; 91(17):e1559-e1569. 6. Houtchens et al. Mult Scler Rel Disord 2020; 46:102541. 7. Bonavita et al. Front Neurol 2021; 12: 620772. 8. Langer-Gould et al. Neurology 2020; 94(18):e1939-e1949. 9. Portaccio et al. Neurology. 2018 Mar 6;90(10):e832-e839.

Kinderwunsch und MS Therapien

Empfängnisverhütung gemäss Label!

- Keine vorgeschrieben ◆
- Vorgeschrieben ▼ ▼ ▼

«Injectables» / ABCER ◆

- **IFNB:** Schwangerschaftsregisters mit > 1000 Fälle mit IFNB-Exposition im 1. Trimester. Kann als einzige tx während dem Stillen verwendet werden
- **GA:** Gilt als ähnlich unbedenklich wie IFNB, konservativeres Label als IFNB

Fumarate (oral) ▼

- Relativ kurze Halbwertszeit. Experten raten Absetzen kurz vor Konzeption, in Ausnahmefällen nach Konzeption

S1P Rezeptor modulatoren (oral) ▼

- Therapieunterbruch deutlich vor Konzeption, z.B. Fingo ≥ 2 Monate

Oral – andere ▼

- **Teriflunomid:** Teratogen. Beschleunigte Elimination bei ungeplanter Schwangerschaft ▼
- **Cladribine:** Teratogen, keine Schwangerschaft in den 6 Monaten nach Therapiezyklus, gilt auch für Männer ▼

Monoklonale Antikörper ◆

- **Natalizumab:** sollte bei Schwangerschaft ausgesetzt werden, in klinischer Praxis wird heute oft durchtherapiert (Rebound Effekt umgehen) ◆
- **Alemtuzumab:** Zuverlässiges Verhütungsmittel bis 4 Monate nach Therapiezyklus ▼
- **Ocrelizumab/Ofatumumab:** Zuverlässiges Verhütungsmittel bis 6 Monate nach Therapiezyklus. Experten sehen das anders: Konzeption 1-3 Monate nach Therapiezyklus möglich, bei Nichteintreten der Schwangerschaft, Wiederaufnahme der Therapie nach 6-9 Monaten ▼ ▼

Experimentelle Therapien / Nischenmedikamente ▼

- Mitoxantron: Teratogen. Empfehlungen wie Cladribine ▼
- autologe Stammzelltherapie: Nicht zugelassen, keine Empfehlung

WICHTIG: Menschen mit MS nehmen oft noch zahlreiche andere Medikamente ein, deren «Schwangerschaftskompatibilität» genauso zu prüfen ist.

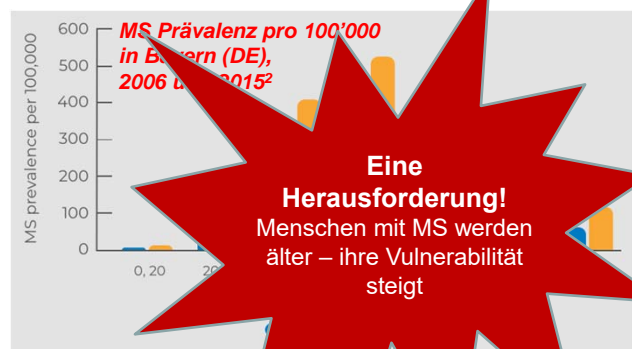
Quellen: www.compendium.ch und Iyer P, Dobson R. Neurol Ther. 2022 Nov 28.

Aelterwerden und MS

mc's
medical communication services

Handout nur für Eigenbedarf!

- MS und Alter wird zunehmend ein Thema¹⁻⁴
- I.d.R. bedeutet Altern erhöhte Vulnerabilität und weniger Resilienz¹
- Menschen mit MS haben die Tendenz früher zu altern als ihre Altersgenossen⁵⁻⁷ und zwar wegen:
 - Immunoseneszenz^{5,6,8} (durch die MS,⁵⁻⁸ allenfalls durch MS Therapie beschleunigt⁵ oder andere Faktoren z.B. Thymektomie,⁹ Cytomegalie,¹⁰ HIV¹¹)
 - Komorbiditäten wie kardiovaskuläre Erkrankungen oder Diabetes beschleunigen die MS Progression^{12,13}
 - Lifestyle Faktoren, wie Rauchen, Stress, ungesundes Essen, wenig Bewegung^{3,14}



1. Vaughn CB et al. Nat Rev Neurol 2019; 15(6): 329-42. 2. altrozzo T et al. Front Neurol 2018; 9: 871. 3. UK Government. MS data briefing, February 2020. Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/multiple-sclerosis-prevalence-incidence-and-smoking-status> (Last access Dec 21, 2022). 4. Wallin MT et al. Neurology 2019; 92(10): e1029-40. 5. Mills and Mao-Draayer. Mult Scler J. 2018; 24: 1014-1022. 6. Rosso et al. Mult Scler 2019; 25: (S1) 91. 7. Hogestol et al. Front Neurol 2019; 10: Article 450. 8. Krysko et al. Ann Neurol 2019; 86: 671-682. 9. Saucé et al. J. Clin. Invest. 2009; 119: 3070-3078. 10. Kadambari et al. Rev Med Virol. 2020; e2144. 11. Dalzini et al. J Immunol Res. 2020 May 16; 2020: 8041616. 12. Marrie. Nat Rev Neurol. 2017; 13: 375-382. 13. Marrie et al. Mult. Scler. 2012; 18: 1310-1319. 14. Dalgas et al. Current Neurology and Neuroscience Reports 2019; 19: 88.

MS Therapien und das alternde Immunsystem

- Einige MS Therapien fördern das vorzeitige Altern des Immunsystems^{1,2}
- Ein höheres Alter ist ein Risikofaktor für opportunistische Infektionen¹⁻⁵
- Z.B. PML bei Natalizumab, Fingolimod oder Dimethylfumarate^{1,3,4} oder andere opportunistische Infektionen, z.B. Kryptokken induzierte Meningitis mit Fingolimod^{1,5} (aber keine Assoziation von Zoster mit Fingolimod⁶)
- In Patienten, die mit einer immunsuppressiven MS Therapie behandelt werden,* haben ein höheres Risiko für Neoplasmen, insbesondere ab 45 Jahren⁷

Risiko von PML mit Natalizumab – Der Einfluss vom Alter

(multivariable Cox proportional hazard model, n=146)

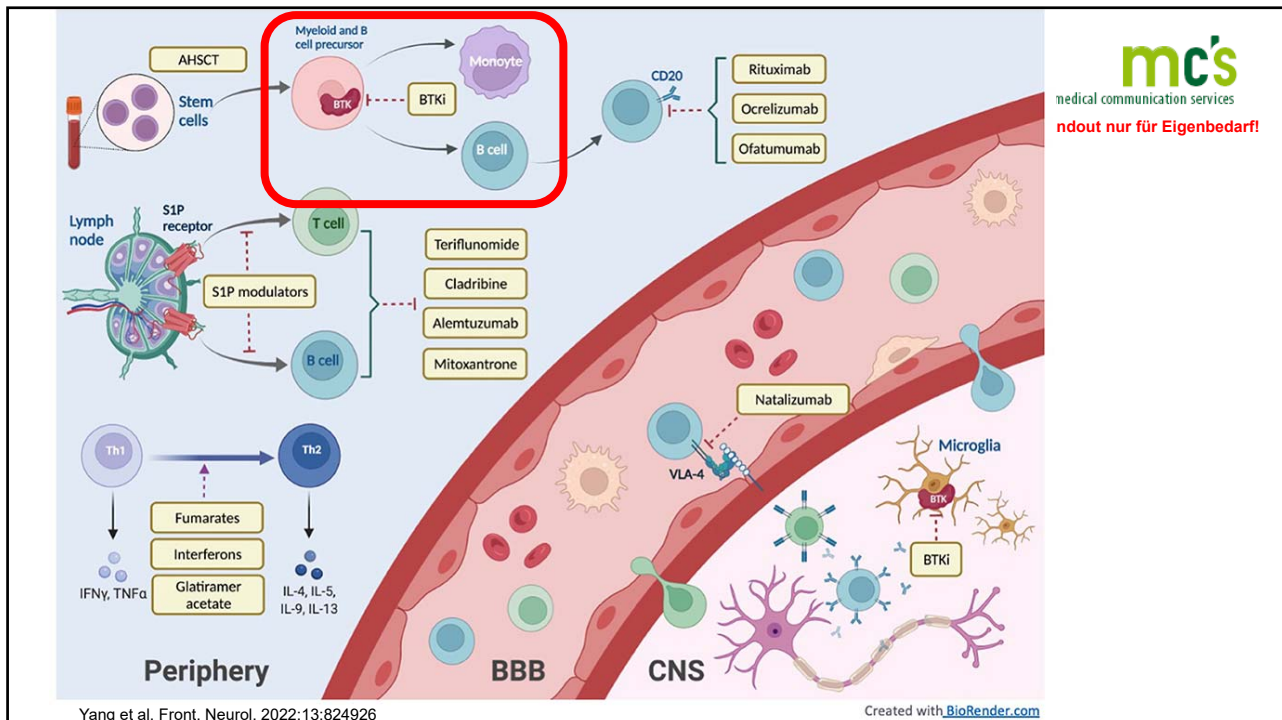
	HR (95% CI)	P-value
Age at NAT start (each year)	1.02 (1.00-1.04)	0.041
Age range		
< 30 years	1.00	REF
30-40 years	1.16 (0.70-1.91)	0.56
40-50 years	1.23 (0.76-1.99)	0.41
> 50 years	2.56 (1.36-4.85)	0.004
HR, Hazard Ratio, Adjusted for MRI pattern and CSF-JCV as time-depend covariates and stratified by country		

*Alemtuzumab, Cladribine, Ocrelizumab.

PML: progressive multifocal leukoencephalopathy

1. Grebeniucova and Berger, Curr Neurol Neurosci Rep. 2017; Aug 17 (8) 61; 2. Mills and Mao-Draaye, Mult Scler J. 2018; 24:1014-1022; 3. Prosperini et al, J Neurovirol. 2017;23:742-749; 4. Ontaneda et al, Neurology 2016;87:957-958; 5. Grebeniucova et al Mult Scler Relat Disord. 2016, Sep;9:158-62; 6. Arvin et al, JAMA Neurol. 2015;72:31-39; 7. Prosperini et al. Mult Scler 2021; 27:1391-140

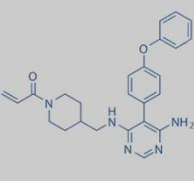
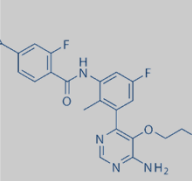
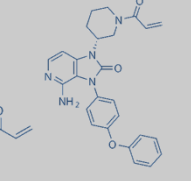
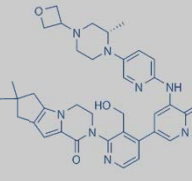
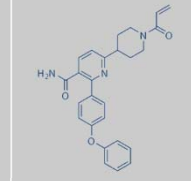
Neue Therapiekategorie:
Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitoren (BTKi)



mc's
 medical communication services
 Handout nur für Eigenbedarf!

Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitoren (BTKi) in Phase 2 oder 3 für MS

mc's
 medical communication services
 Handout nur für Eigenbedarf!

Name	Evobrutinib	Remibrutinib	Tolebrutinib	Fenebrutinib	Orelabrutinib
Struktur					
Firma	Merck KGaA	Novartis	Sanofi/Principia	Genentech/Roche	InnoCare Covalent
BTK Bindungsmechanismus	Covalent, irreversible	Covalent, irreversible	Covalent, irreversible	Non-covalent, reversible	Covalent, irreversible
Studienphase	3	3	3	3	2
Indikation(en)	RMS	RMS	RMS, NRSPMS, PPMS	RMS, PPMS	RMS
Antizipiertes Studienende	Q2_2026	Q4_2025	RMS: Q3_2023, SPMS/PPMS: jeweils Q3_2024	RMS: Q4_2024/Q1_2025, PPMS: Q4_2026	Q2_2024

RMS, relapsing multiple sclerosis. NRSPMS, non-relapsing secondary progressive MS. PPMS, primary progressive MS. Q, quarter.
 Quellen: Yang et al. Front. Neurol. 2022;13:824926. Doig E. Nature Biotechnology 2021;39:3–12. www.clinicaltrials.gov (accessed Jan 5, 2023). Chem Formeln: <https://www.selleckchem.com>

Symptomatische Therapien bei MS – Ausgewählte Symptome

Symptomatische Therapien bei MS: Sichtbarere Symptome

Symptom / Häufigkeit ¹⁻³	Bemerkungen ¹	Therapien ²	Medikamente ⁴⁻⁸
Eingeschränkte Mobilität Im Mittelwert ca. 30 Jahre von Krankheitsbeginn bis zu EDSS 6. 	Betrifft: Gangart und Gehfähigkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Kraft- und Ausdauertraining • Gangtrainings • Knöchel-Fuss-Orthesen • Propriozeptive Neuromuskuläre Faszilitation (PNF) • Robotische Exoskelette 	Zugelassene Therapie zur Verbesserung der Gehfähigkeit: Fampridine (EDSS 4-7)
Spastizität In ca. 40-60% der Patienten 	Folgende Symptome weisen auf Spastizität hin: <ul style="list-style-type: none"> • unwillkürliche Muskelbewegungen (Krämpfe), steife Muskeln • Schmerzen • Bewegungen / Positionen / Aktivitäten eingeschränkt und dadurch verursachte Veränderungen 	<ul style="list-style-type: none"> • Körperliches Training • Vibrationstherapie • Hydrotherapie / Kryotherapie • PNF • Elektro- oder elektromagn. Therapie • Therapien mit Oswestry Stehrahmen 	Insbesondere Baclofen (oral oder intrathecale) Weitere Therapien Tizanidine (z.B. Sirdalud), Benzodiazepine, Dantrolene, Gabapentin, Botulinustoxin cannabisbasierte Therapien
Balance / Koordinationsstörungen In ca. 80% der Patienten 		<ul style="list-style-type: none"> • Frenkelsche Übungen • Stabilometrische Plattform • Hippotherapie • Bobath-Konzept • PNF • Robotische Exoskelette 	Meclozin, Prochlorperazin, Promethazin

Referenzen: 1. Multiple sclerosis in adults: management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022 Jun 22. PMID: 36279391. 2. Strbu et al. J Clin Med. 2022 Nov 27;11(23):7003. 3. Simonsen CS, et al. J Neurol. 2021 Apr;268(4):1330-1341. 4. Baird JF, et al. Expert Rev Neurother. 2018 Jun;18(6):493-502. 5. Hvizdos AJ and Mosler CR. US Pharm. 2016;41(1):22-26. 6. Litzinger MJ and Litzinger M. US Pharm. 2009;34(1):HS3-HS9. 7. Otero-Romero S, et al. Mult Scler. 2016 Oct;22(11):1386-1396. 8. Filippini G, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2022 May 5;5(5):CD013444.

Symptomatische Therapien bei MS: Weniger sichtbare Symptome

Symptom / Häufigkeit ¹⁻³	Bemerkungen ¹	Therapien ²	Medikamente ³⁻⁶
Fatigue In ca. 75–95% der Patienten 	Ursachen: MS oder Schlafprobleme, MS Symptome (Schmerzen, Spastizität, Blasenprobleme), Nebenwirkungen von Medikamenten, andere Krankheiten (Infektionen, Anämien, Schilddrüsen Dysfunktion Angst und Depression	<ul style="list-style-type: none"> • Aerobic-Training • Kraftübungen • Neuromotorische Übungen (Tanzen, Tai Chi, Yoga, Pilates) • Atemübungen • Kryotherapie • Elektromagn. Pulstherapien • Elektr. Stimulation • Hydrotherapie 	Amantadin, Modafinil, Pemoline (gilt insgesamt als schwierig mit Medikamenten therapierbar, wenig Evidenz)
Kognitive Störungen In ca. 35–65% der Patienten 	Ursachen: MS oder Angst, Depressionen, Schlafprobleme, Nebenwirkungen von Medikamenten	<ul style="list-style-type: none"> • Kognitive Verhaltens-therapie oder Rehabilitation (z.T. Computerunterstützt) • Aerobic-Übungen • Transkranielle Stimulation 	Acetylcholinesterase-Inhibitoren (gilt insgesamt als schwierig mit Medikamenten therapierbar, wenig Evidenz)
Depressionen In ca. 26 – 35% der Patienten 	Vielfältig	Vergleichbar wie bei anderen Indikationen, psychologische Behandlung, etc.	Antidepressiva

Referenzen: 1. Multiple sclerosis in adults: management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022 Jun 22. PMID: 36279391. 2. Sirbu et al. J Clin Med. 2022 Nov 27;11(23):7003. 3. Boeschoten RE, et al. J Neurol Sci. 2017 Jan 15;372:331-341. 4. Khan F. Front Neurol. 2014 Sep 15;5:177. 5. Hvizdos AJ and Mosler CR. US Pharm. 2016;41(1):22-26. 6. Litzinger MJ and Litzinger M. US Pharm. 2009;34(1):HS3-HS9.

Multiple Sklerose und Schmerzen

Mögliche Ursachen¹

Neuropathische Schmerzen

- Trigeminalneuralgie
- Paroxysmal (anfallsmäßige) sensorische Symptome
- Paroxysmal tonische Spasmen
- Lhermittsche Zeichen

Schmerzen, als Folge von MS Symptomen, z.B.

- wegen der Spastik
- wegen unnatürlichen Positionen (Belastung von Gelenken, Muskeln)
- Sensorische Schmerzen an wunden Stellen
- Viszerale Schmerzen

Schmerzen als Nebenwirkungen von Medikamenten

Schmerzen ohne Bezug zur MS

- Rückenschmerzen
- Kopfschmerzen
- Periphere Neuropathien

Nice Empfehlungen²

- Schmerzursache untersuchen / beurteilen und Schmerztherapie entsprechend abstimmen
- Auf psychische Wohlbefinden Menschen mit MS achten
- Die Patienten weiter an Schmerzkliniken verweisen

Eingesetzte medikamentöse Therapien³

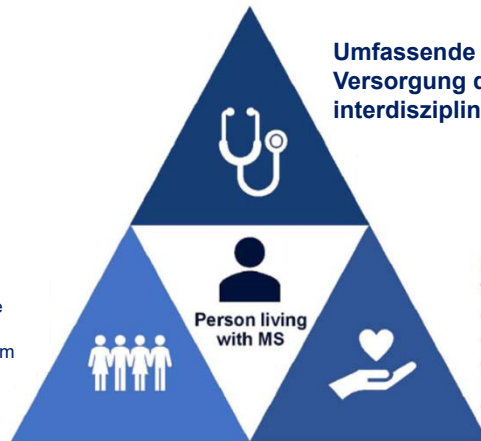
- Krampflösende Medikamente: Benzodiazepine, Gabapentin, Pregabalin, Carbamazepin, Lamotrigin, Levetiracetam, Topiramate
- Antidepressiva: Duloxetine, tricyclische Antidepressiva
- Botulinumtoxine
- cannabisbasierte Therapien
- Muskelrelaxantien: Tizanidin, orale oder intrathecale Baclofen, Dantrolen
- Opiode: Morphin, niedrige Dosen Naltrexon

Referenzen: 1. Ben-Zacharia A. Mt Sinai J Med 2011;78:176–191. 2. Multiple sclerosis in adults: management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022 Jun 22. PMID: 36279391. 3. Chisari CG, et al. Expert Opin Pharmacother. 2020 Dec;21(18):2249-2263.

«Ein gesundes Leben mit MS»

Förderung des psychosozialen Wohlbefindens

- Pflege von Beziehungen, die die persönlichen, spirituellen und emotionalen Aspekte vom Leben abdecken.
- Selbsthilfegruppen können auch zum psychosozialen Wohlbefinden beitragen



Umfassende medizinische Versorgung durch ein interdisziplinäres Team

Selbstbestimmte Entscheidungen, die die Gesundheit fördern

- Lernen mit MS, MS Symptomen, Therapien, etc. umzugehen
- Ein insgesamt gesunder Lebensstil pflegen (Ernährung, sportliche Aktivitäten, das Rauchen aufgeben).
- Menschen mit MS dabei unterstützen, dass sie verstehen, wieso sie etwas machen

Adapted from Lakin L., et al. Neurol Ther. 2021 Jun;10(1):75-98.

Behandlung der Multiplen Sklerose

- Die Erfolgsgeschichten
 - Die heutigen Diagnosekriterien erlauben eine rasche und gesicherte Diagnose
 - Die schubförmige MS ist gut therapierbar, es steht ein Auswahl von Medikamenten mit unterschiedlichen Wirkmechanismen und Sicherheits-/Risiko-Profilen zur Auswahl
 - Viele Menschen mit MS können heute über viele Jahre hinweg ein weitgehend normales Leben führen
- Die Herausforderungen
 - Die progressive Formen der MS sind bis heute wenig verstanden und die Therapieoptionen für diese Verlaufsformen sind sehr limitiert
 - Heute gilt "Hit early, hit hard" – die Langzeitfolgen daraus sind wenig bekannt
 - Eine immer grösser werdende Gruppe von älteren Menschen mit MS
 - Fatigue und Kognition sind sehr behindernde MS Symptome und es lässt sich heute wenig dagegen unternehmen.

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit

35

mc's medical communication services
ein Unternehmen von 2B invincible AG
Büro: Sägegasse 27
8702 Zollikon

www.ms-mcs.ch

36