

Multiple Sklerose bei älteren Patienten: Eine Patientenpopulation mit einzigartigen Bedürfnissen



Prof. Gavin Giovannoni

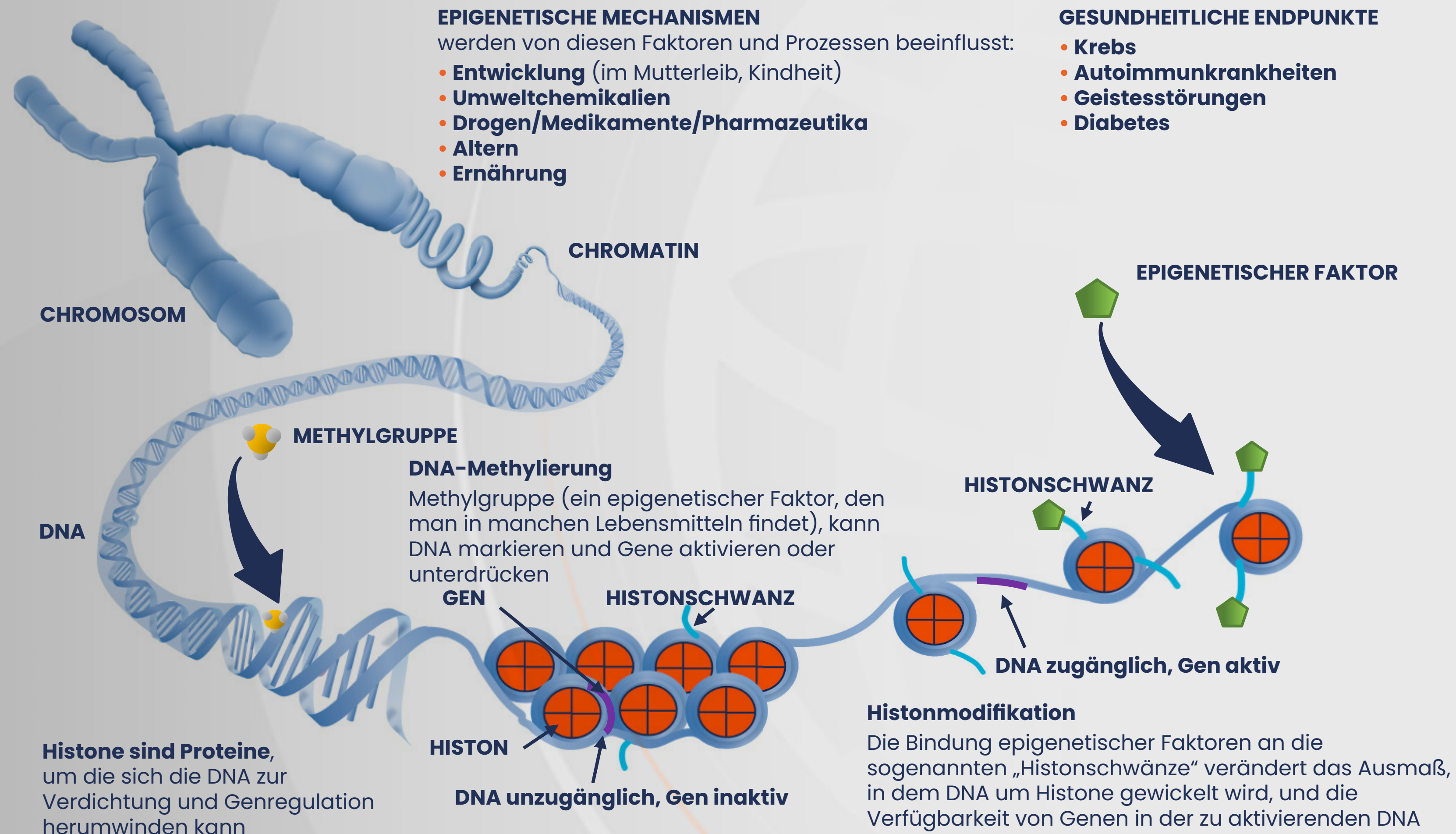
Professor für Neurologie, Centre for Neuroscience, Surgery and Trauma, Blizard Institute, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, London, Vereinigtes Königreich

Haftungsausschluss

- *Nicht zugelassene Produkte oder nicht zugelassene Verwendungen von zugelassenen Produkten können von der Fakultät diskutiert werden; diese Situationen können den Zulassungsstatus in einer oder mehreren Rechtsordnungen widerspiegeln*
- *Die präsentierende Fakultät wurde von touchIME® beraten, um sicherzustellen, dass sie alle Hinweise auf eine nicht gekennzeichnete oder nicht zugelassene Verwendung offenlegt*
- *Eine Billigung nicht zugelassener Produkte oder nicht zugelassener Verwendungen durch touchIME® wird durch die Erwähnung dieser Produkte oder Verwendungen in touchIME®-Aktivitäten weder ausgesprochen noch impliziert*
- *touchIME® übernimmt keine Verantwortung für Fehler oder Auslassungen*

Was ist die Immun- und Neuro-Seneszenz und wie wirkt sie sich auf ältere Patienten mit MS aus?

Biologie der Seneszenz¹⁻⁴

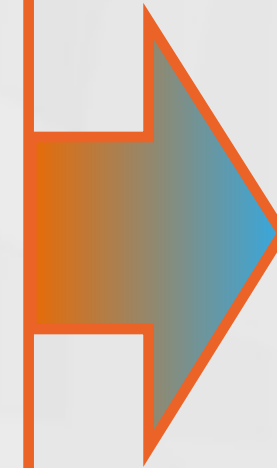


Altersbedingte Veränderungen wirken sich auf mehrere Systeme aus¹⁻¹⁰



Systeme

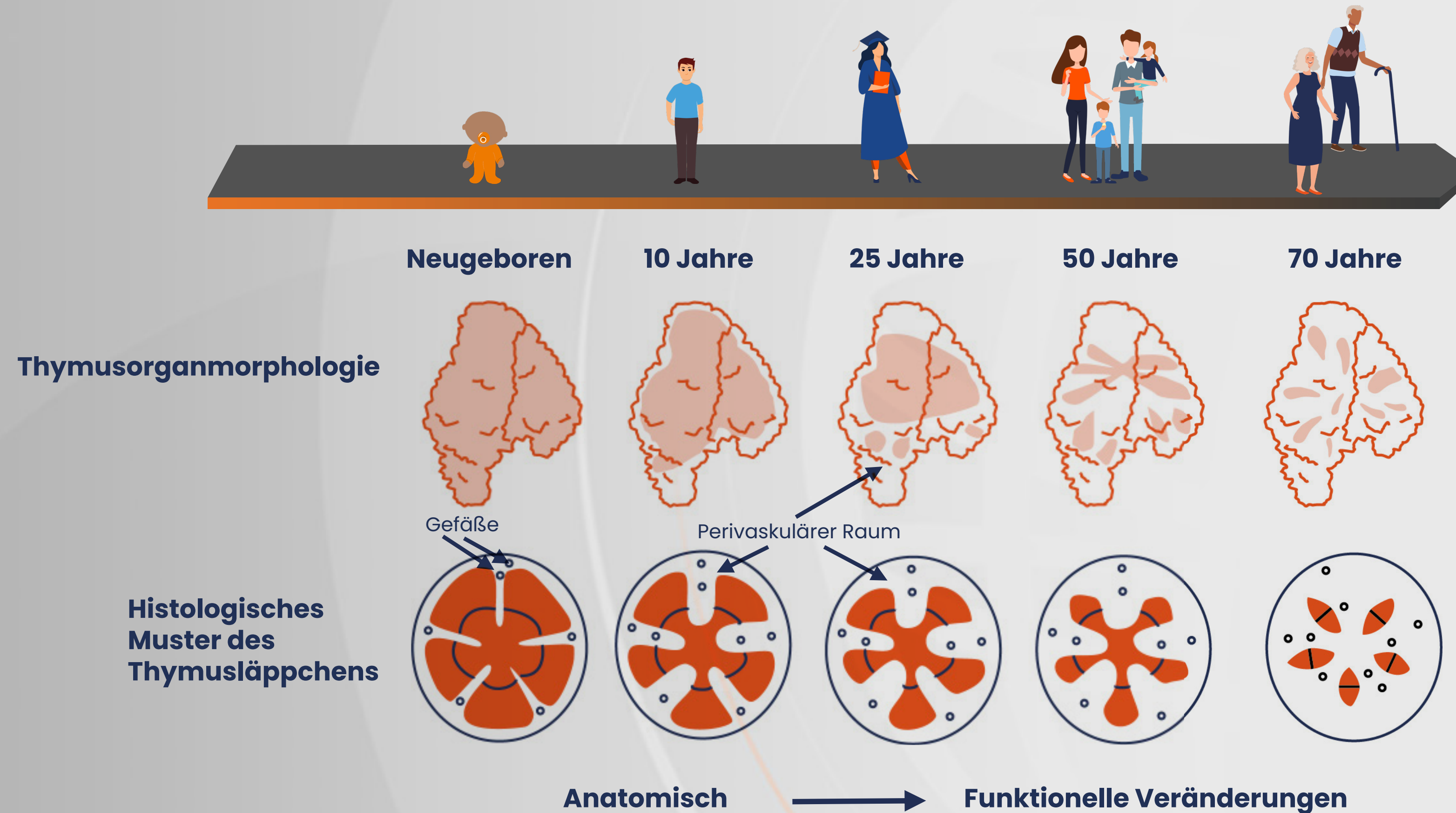
Nervenbezogen
Lymph-/Immunsystem
Kardiovaskulär
Endokrin
Muskelbezogen
Verdauung
Reproduktiv
Dermatologisch
Skelettbezogen



Mögliche Veränderungen

Hirnatrophie
Immunoseneszenz
Atherosklerose
Erhöhte Adipositas
Verlust von Muskelmasse;
Schwäche
Erhöhte Empfindlichkeit,
langsamerer Übergang
Menopause/Andropause
Elastose
Osteoporose

Immunoseneszenz beginnt relativ frühzeitig¹⁻³

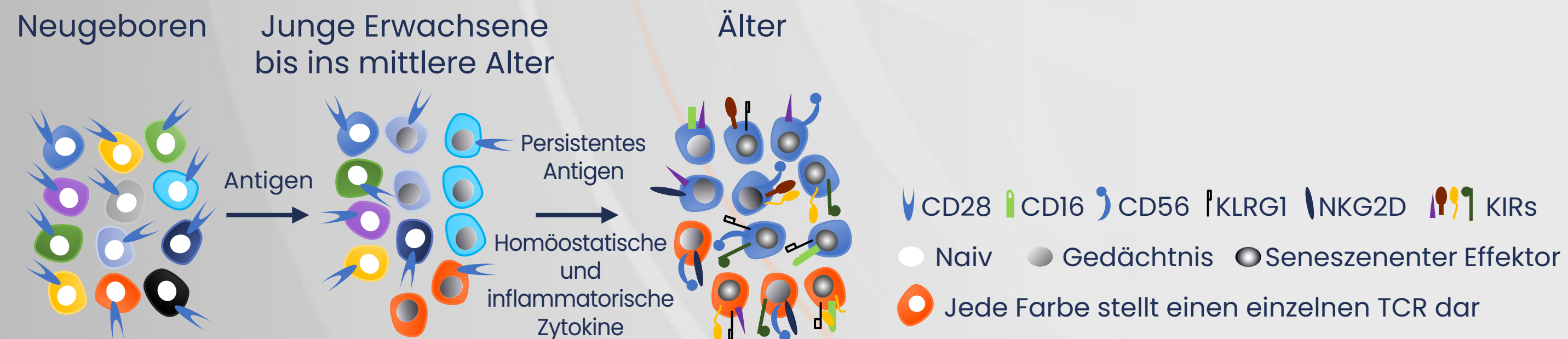
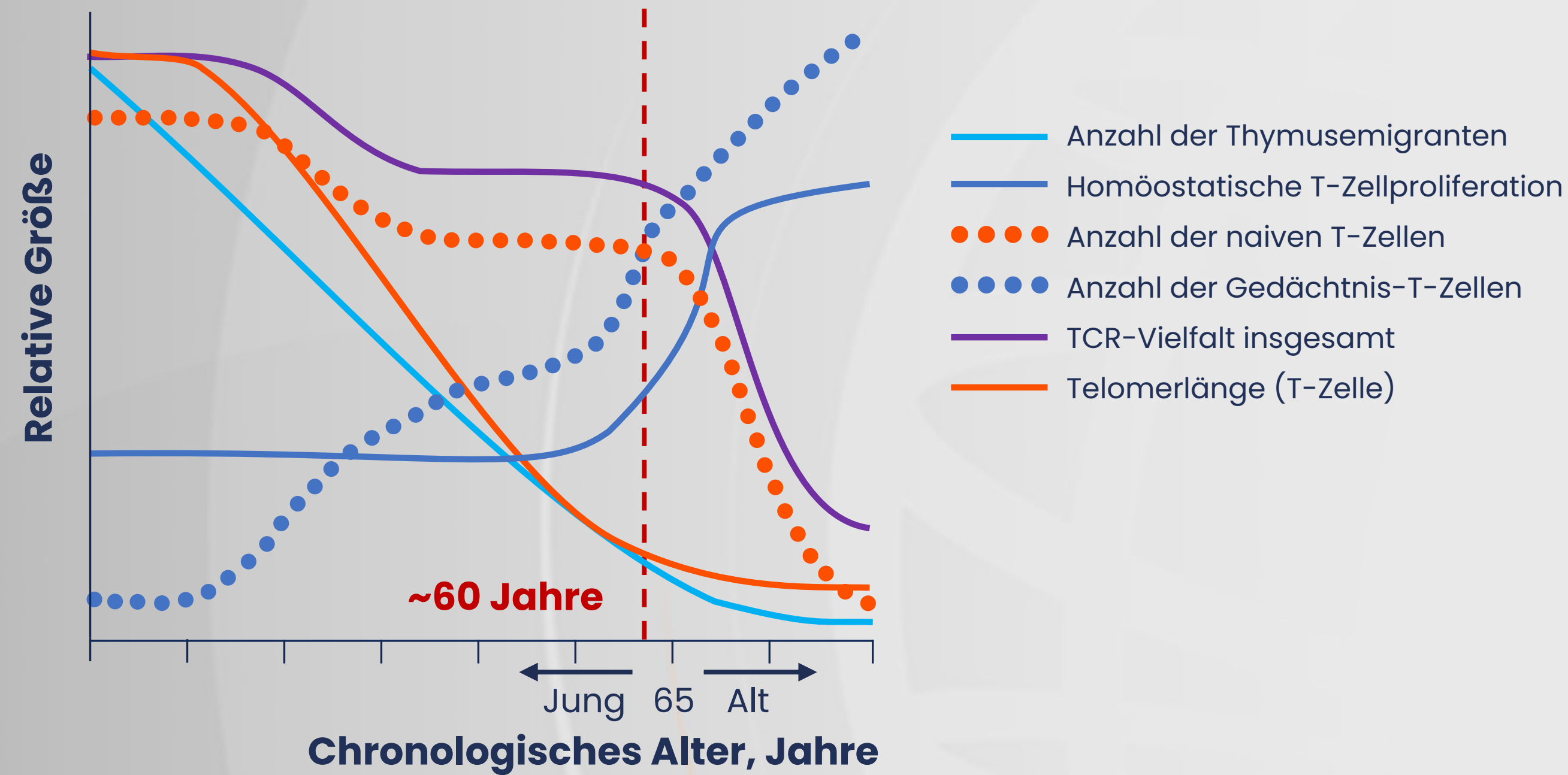


Der Rückgang der Immunfunktion beginnt früh im Leben, beschleunigt sich im mittleren Lebensabschnitt, und die Immunfunktion wird schlechter, je älter man wird

Eine Zusammenfassung der wichtigsten Veränderungen im Immunsystem aufgrund von Immunoseneszenz

Betroffene Zellen	Funktion, die vom Altern betroffen ist
NK-Zellen	Eliminierung infizierter Zellen/Zytotoxizität Produkte von Zytokinen
Neutrophile und Monozyten/ Makrophagen	Chemotaxis Eliminierung der Pathogen-/Mikrobiozidfunktion Phagozytose TLR-Signalisierung
Dendritische Zellen	Phagozytose Antigenpräsentation
T-Zellen	Verminderte naive T-Zellen (CD4 und CD8) Erhöhte Zahl von antigenerfahrenen T-Zellen (CD4 und CD8) Verringerte T-Zellen-Vielfalt
CD4 T-Zellen und B-Zellen	Antikörperreaktionen mit hoher Affinität
B-Zellen	Verminderte naive B-Zellen Klassenwechselnde Rekombination, somatische Hypermutation Reduziertes Repertoire (verringerte Reaktion auf Neo-Antigen)

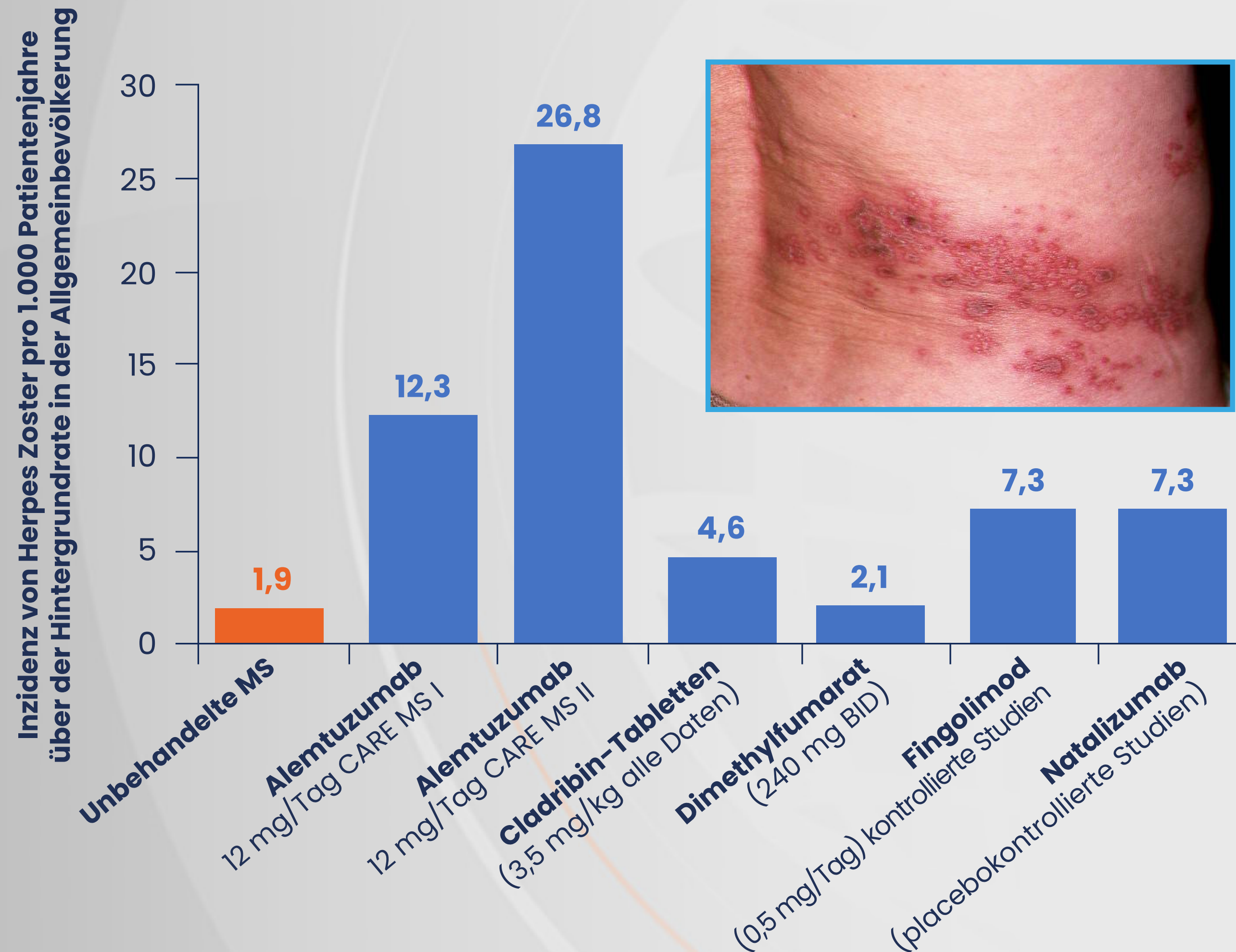
Immunoseneszenz



Alterung und Lymphozytenveränderungen durch DMTs wirken sich auf das PML-Risiko bei Patienten mit MS aus

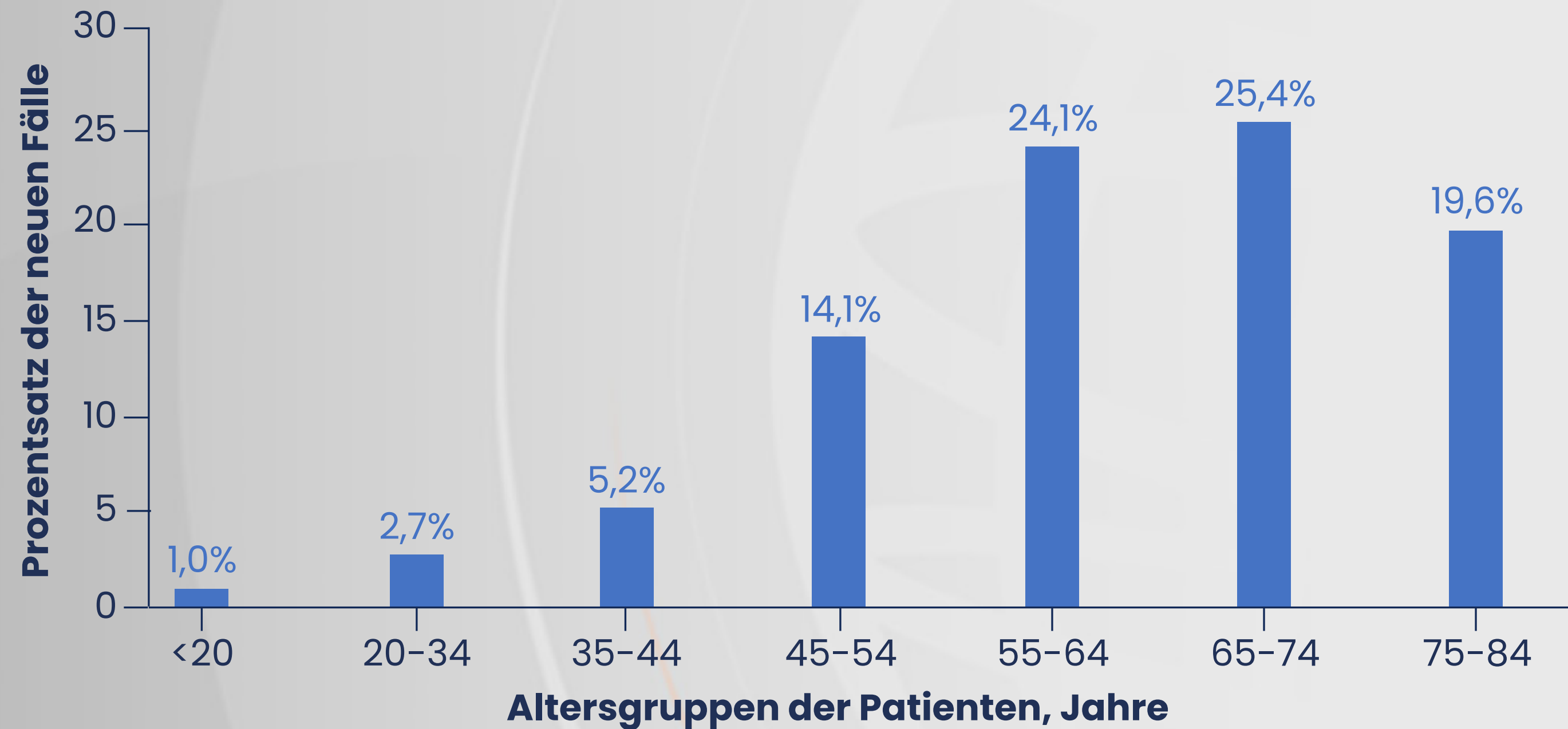
DMT	Fälle von PML	Alter der PML-Patienten (Jahre)
Natalizumab	763 von >180.300 Patienten	15–73
Fingolimod	19 in >225.000 Patienten	34–71
Dimethylfumarat	5 von >270.000 Patienten	54–66
Ocrelizumab	0 von >40.000 Patienten	
Teriflunomid	0 von >71.000 Patienten	
Alemtuzumab	0 von >18.400 Patienten	

Inzidenz von Herpes Zoster pro 1.000 Patientenjahre, über verschiedene MS-Behandlungen hinweg^{1,2}



Erhöhtes Risiko für Malignität beim Älterwerden

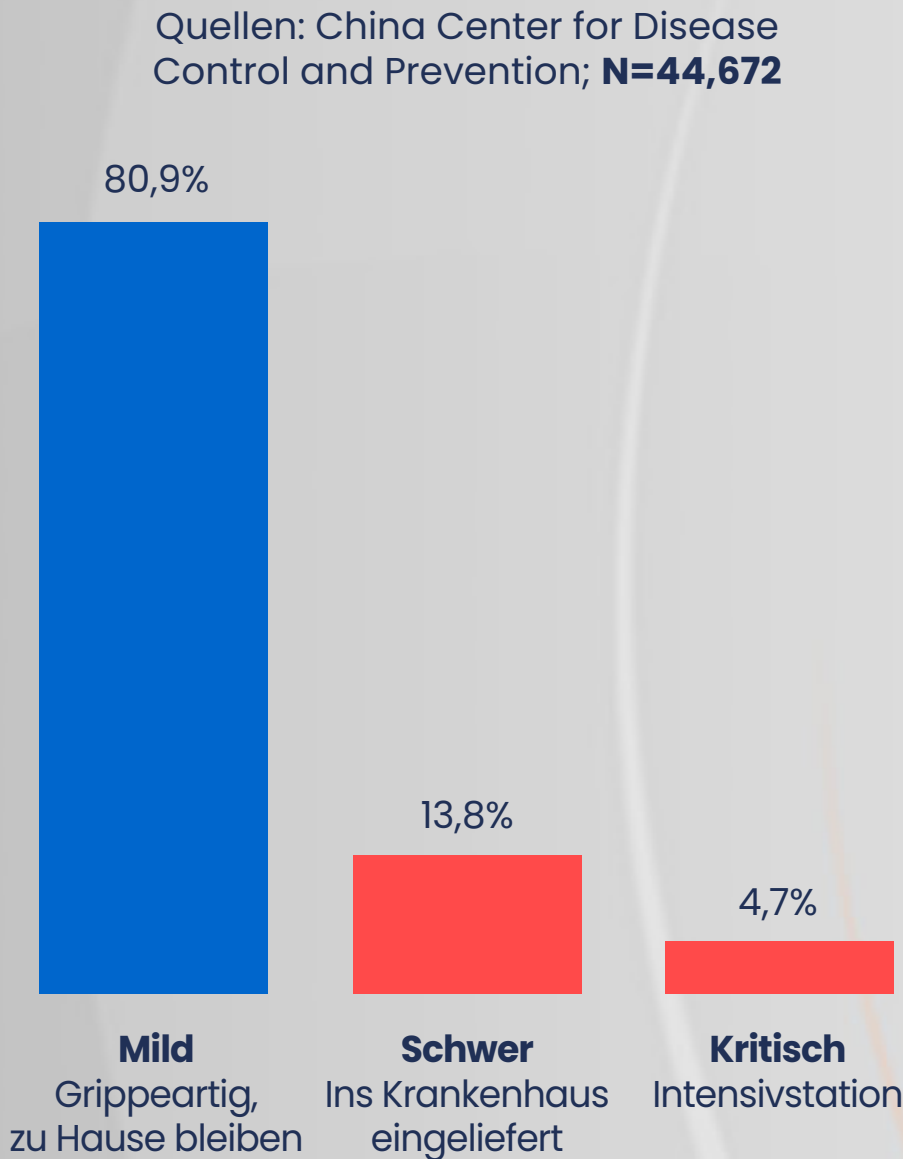
ALTERSVERTEILUNG NEUER KREBSFÄLLE (ALLE ARTEN) IN DER ALLGEMEINBEVÖLKERUNG



Fortschreitendes Alter ist der wichtigste Risikofaktor für Krebs insgesamt und für viele einzelne Krebsarten

COVID-19: Betrachten Sie die Epidemiologie dieser Risikofaktoren in der Allgemeinbevölkerung

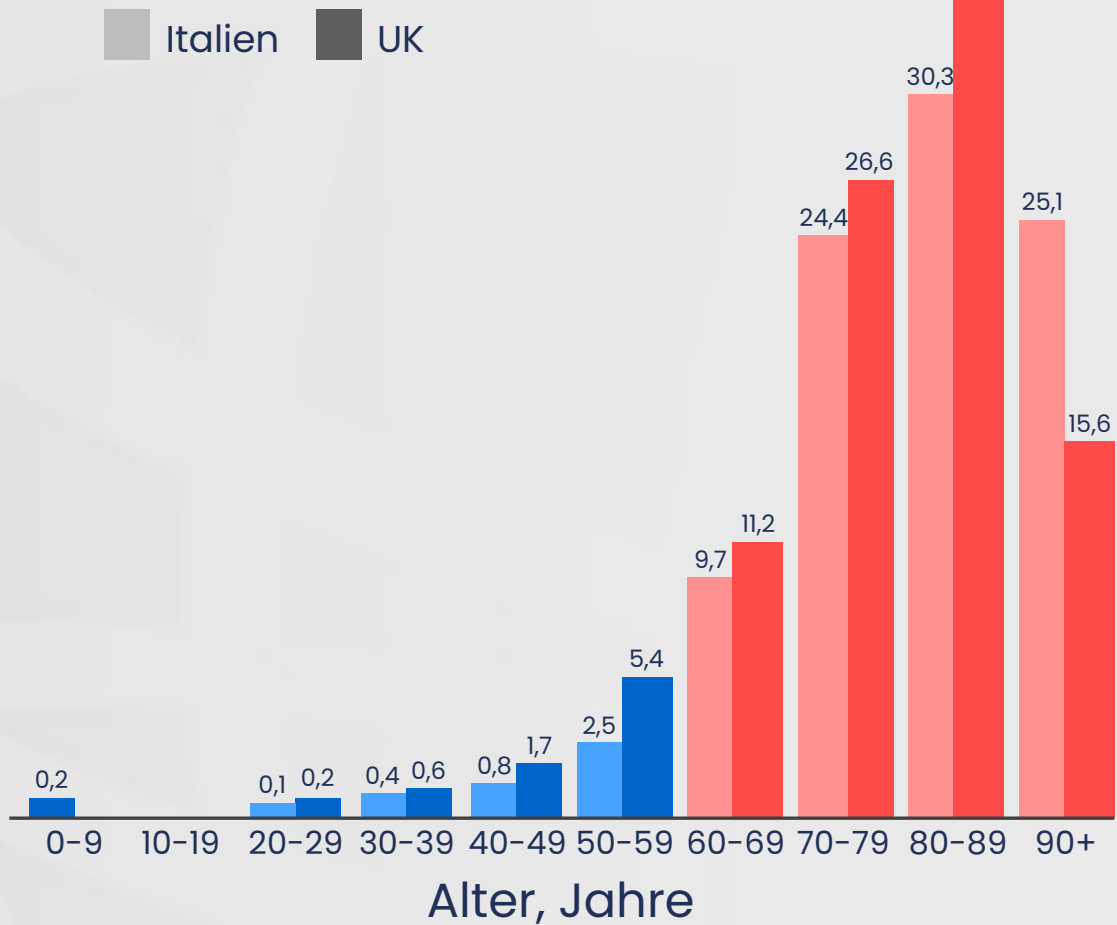
Die meisten Infektionen sind banal



Schweregrad der Symptome

Die ≥60-Jährigen sind am stärksten gefährdet

Quellen: Italian Portal of Epidemiology for Public Health, UK Office of National Statistics; **N=24,923**



Sterblichkeitsrate (%) nach Altersgruppen

Gebrechlichkeit: Ältere Patienten sind anfälliger für Lungenschäden, und insgesamt lassen sie sich weniger gern ordnungsgemäß untersuchen (z. B. aufgrund von Fieberreaktionen, Demenz usw.)

COVID-19: Betrachten Sie diese Risikofaktoren – Covisep-Epidemiologie bei der MS-Population



Multizentrische, retrospektive, Kohortenstudie in MS-Expertenzentren und allgemeinen Krankenhäusern



347 Patienten (mittleres [SD]-Alter, 44,6 [12,8] Jahre, 249 Frauen; mittlere [SD] Krankheitsdauer, 13,5 [10,0] Jahre)



Schweregrad von COVID-19, Demografie, neurologische Geschichte, EDSS, Begleiterkrankungen, COVID-19-Merkmale und -Ergebnisse

Begleiterkrankung	Kumulative R ²
EDSS	0,20
Alter	0,26
Adipositas	0,27

Kumulative Variabilität schwerer COVID-19

In dieser MS-Kohorte wurden Behinderung, Alter und Adipositas als die wichtigsten Risikofaktoren für den COVID-19-Schweregrad identifiziert

Schlussfolgerungen

Normale Alterung oder Seneszenz sind veranlagt

- Thymusinvolution
- Reduzierte Repertoirevielfalt
- Verlust naiver T-Zellen
- Fehlregulierte homöostatische Proliferation
- Klonale Expansion durch CMV und EBV

Warnung vor Erinnerungen an Impfstoffrückrufe

Reduziertes Ansprechen auf Impfungen

Erhöhte Anfälligkeit für Infektionen

Altersbedingte Infektionen und opportunistische Infektionen

- Zum Beispiel Pneumokokken-Infektionen
- Zum Beispiel PML

Höheres Risiko unerwünschter Ereignisse

- Infektionen
- Sekundäre Malignität

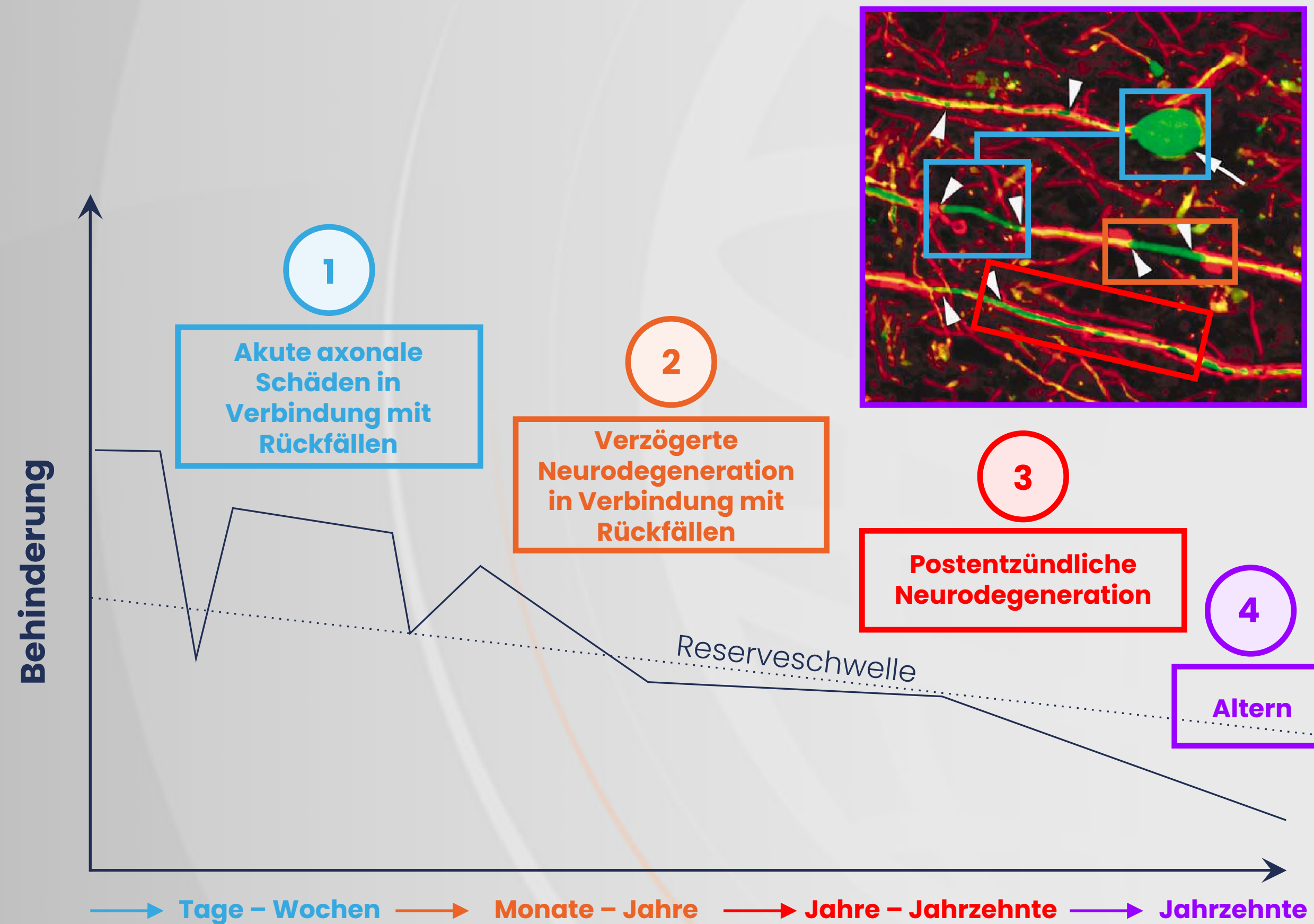
Reduzierte Thymus- und Knochenmarkreserven

Potenzielle Auswirkungen auf die Behandlung von MS

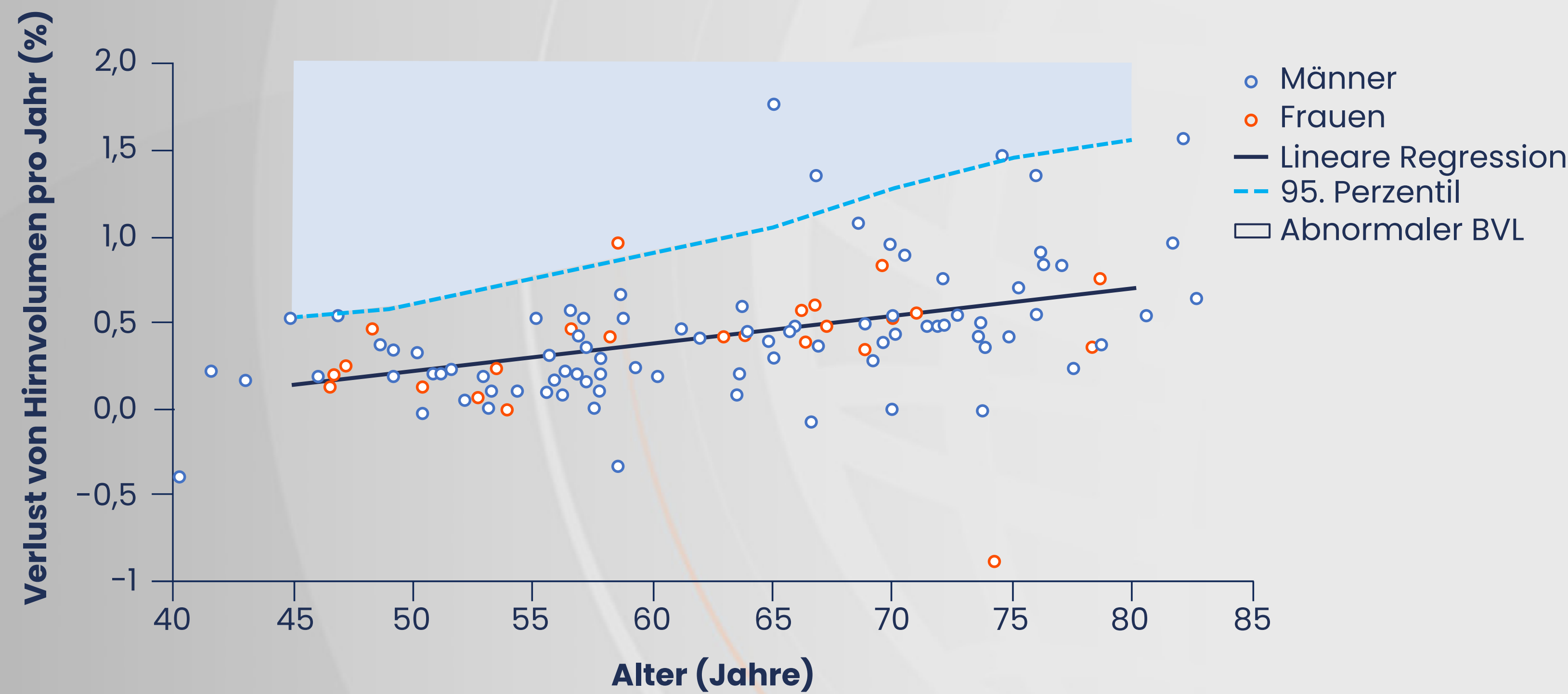
- Treiber des Krankheitsverlaufs
- Reduziertes therapeutisches Ansprechen auf DMTs
- Begleiterkrankungen, die mit DMTs interagieren

Welche Rolle spielen DMTs bei älteren Patienten mit MS?

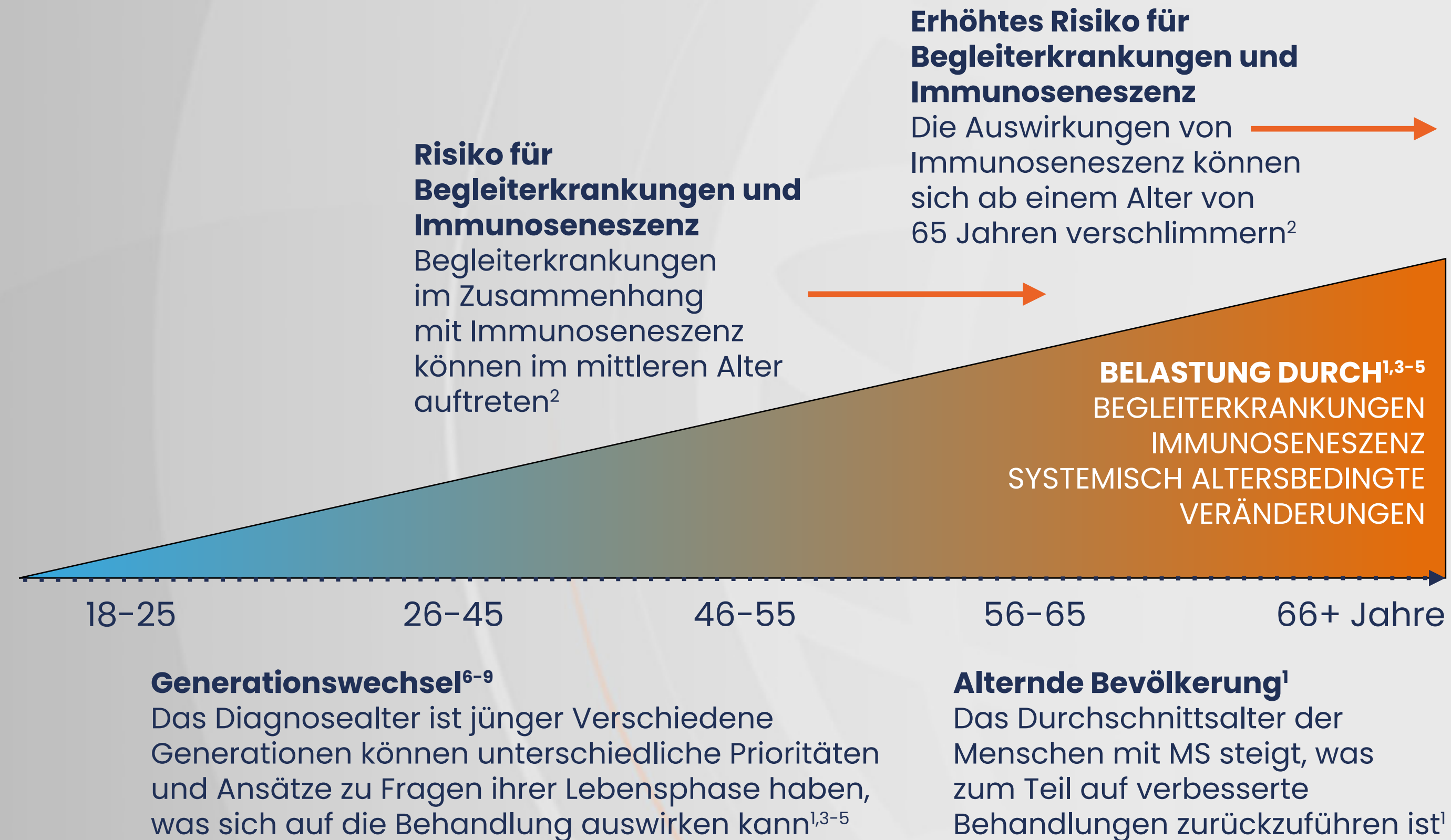
Alterung ist einer der Mechanismen, die die MS-Progression beschleunigen^{1,2}



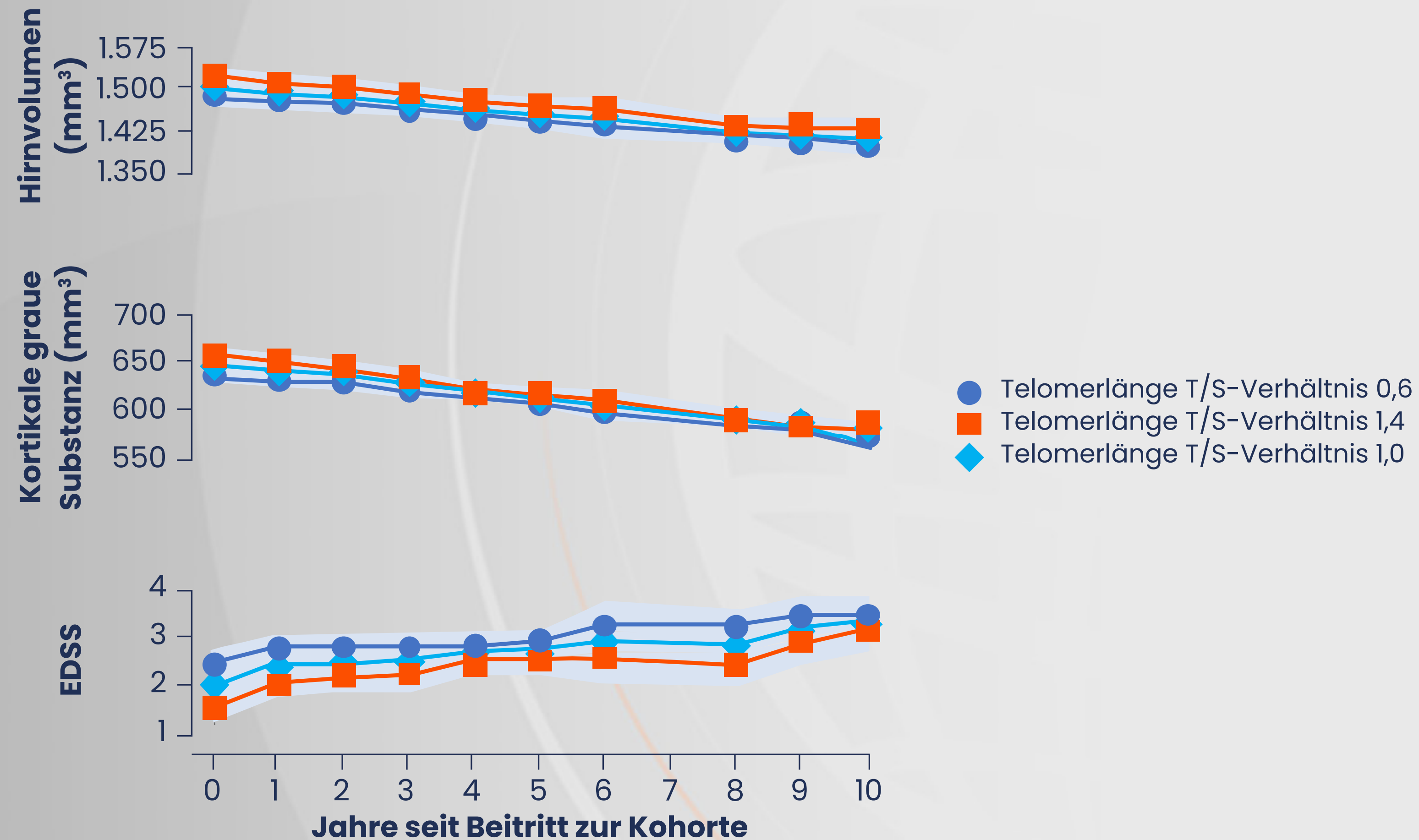
Geschätzter Verlust des Gehirnvolumens mit SIENA/FSL: Längsgehirnvolumen bei gesunden Erwachsenen



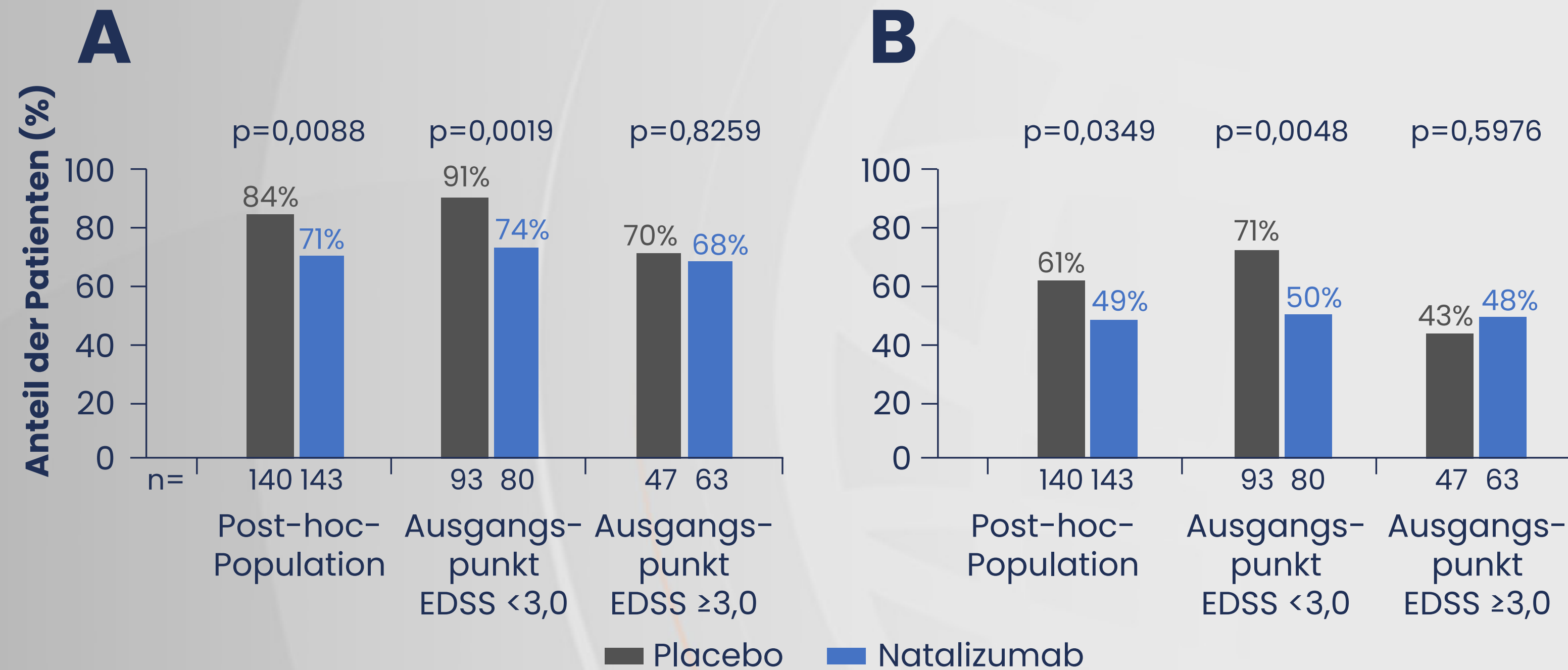
Altern ist ein wesentlicher Faktor, der sich auf den Verlauf der MS auswirkt



Die Telomerlänge steht mit der fortschreitenden Behinderung bei MS in Verbindung

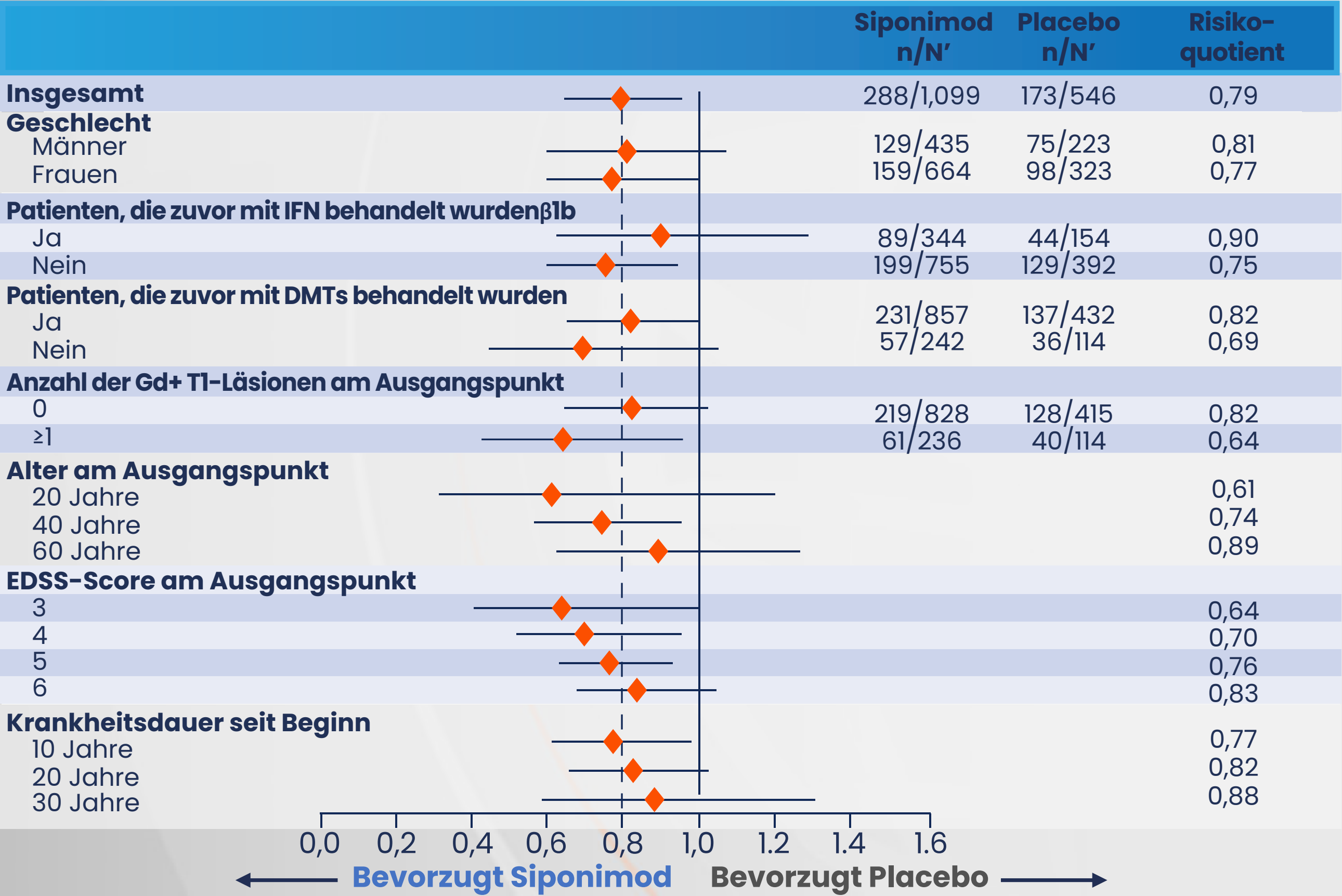


Natalizumab und klinische Erholung von Rückfällen



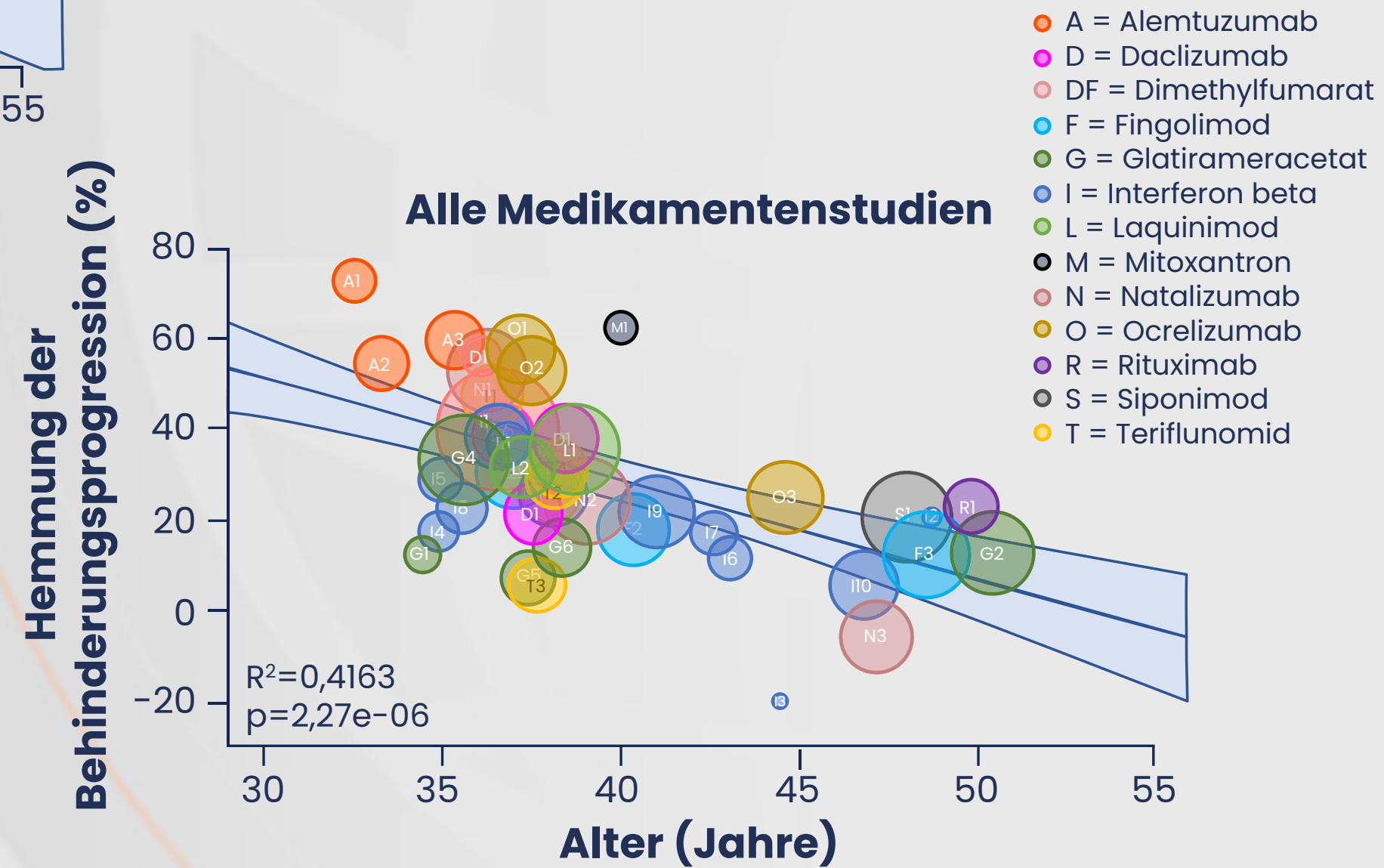
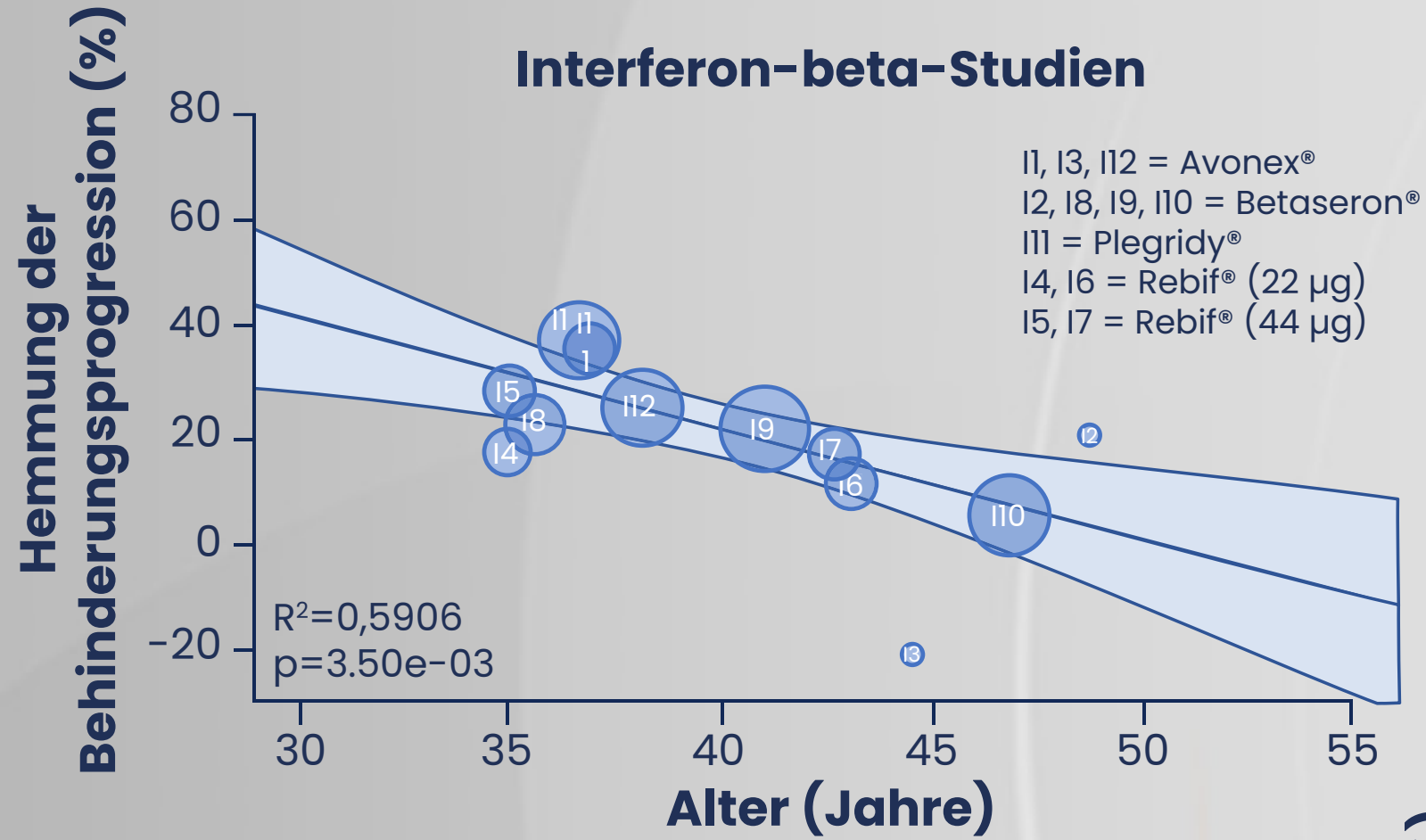
Anteil der Patienten mit einer Erhöhung von $\geq 0,5$ Punkten (A) und $\geq 1,0$ Punkten (B) beim EDSS-Score von der Zeit vor dem Rezidiv und dem Rezidiv (Schweregrad des Rezidivs)

Siponimod vs. Placebo bei SPMS (EXPAND): eine doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie

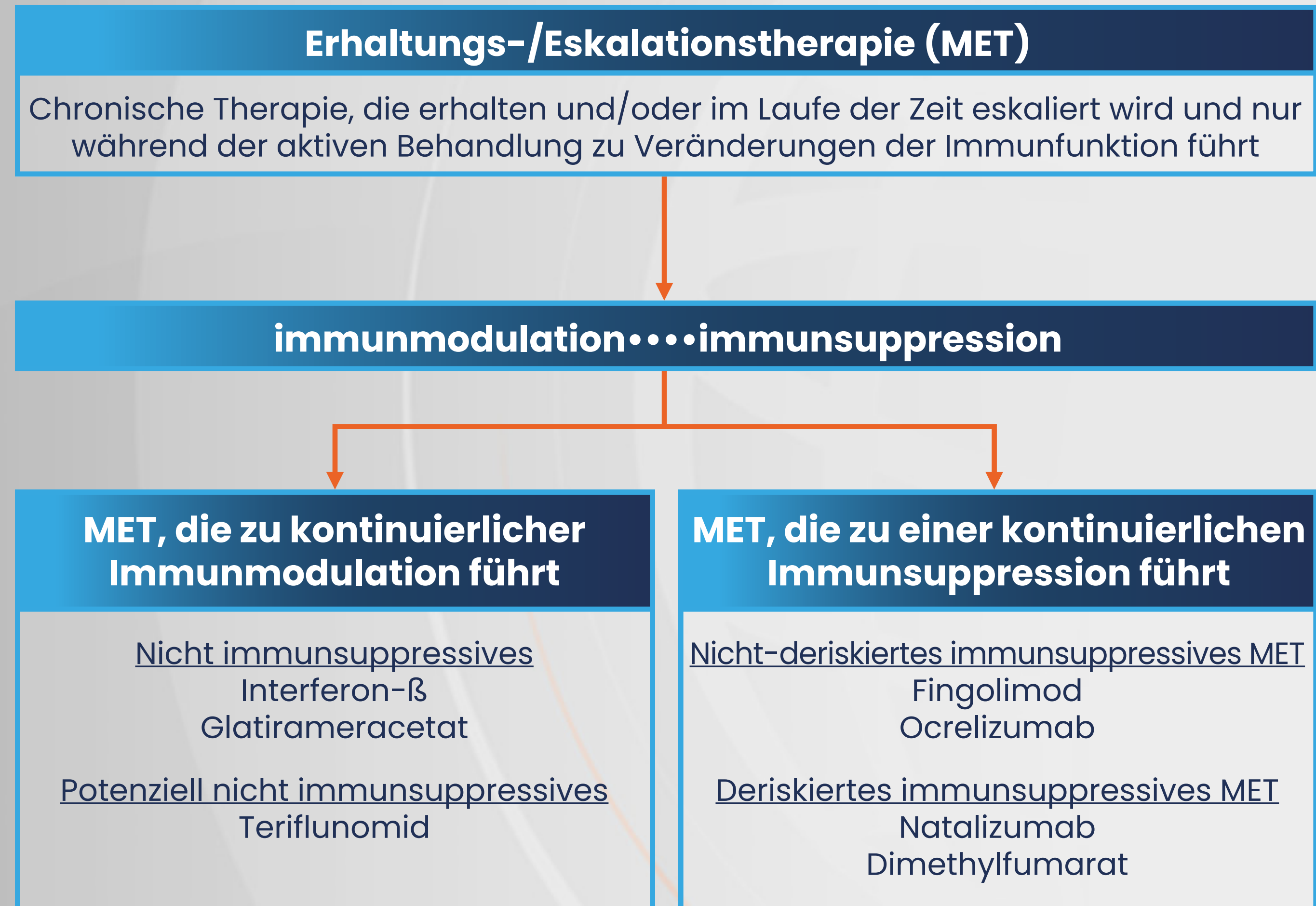


EDSS, Erweiterte Behinderungsskala; Gd+, Gadolinium-verstärkend; IFN^{β1b}, Interferon-beta-1b; SPMS, sekundäre progressive multiple sklerose.
Kappos L, et al. *Lancet*. 2018;391:1263–73.

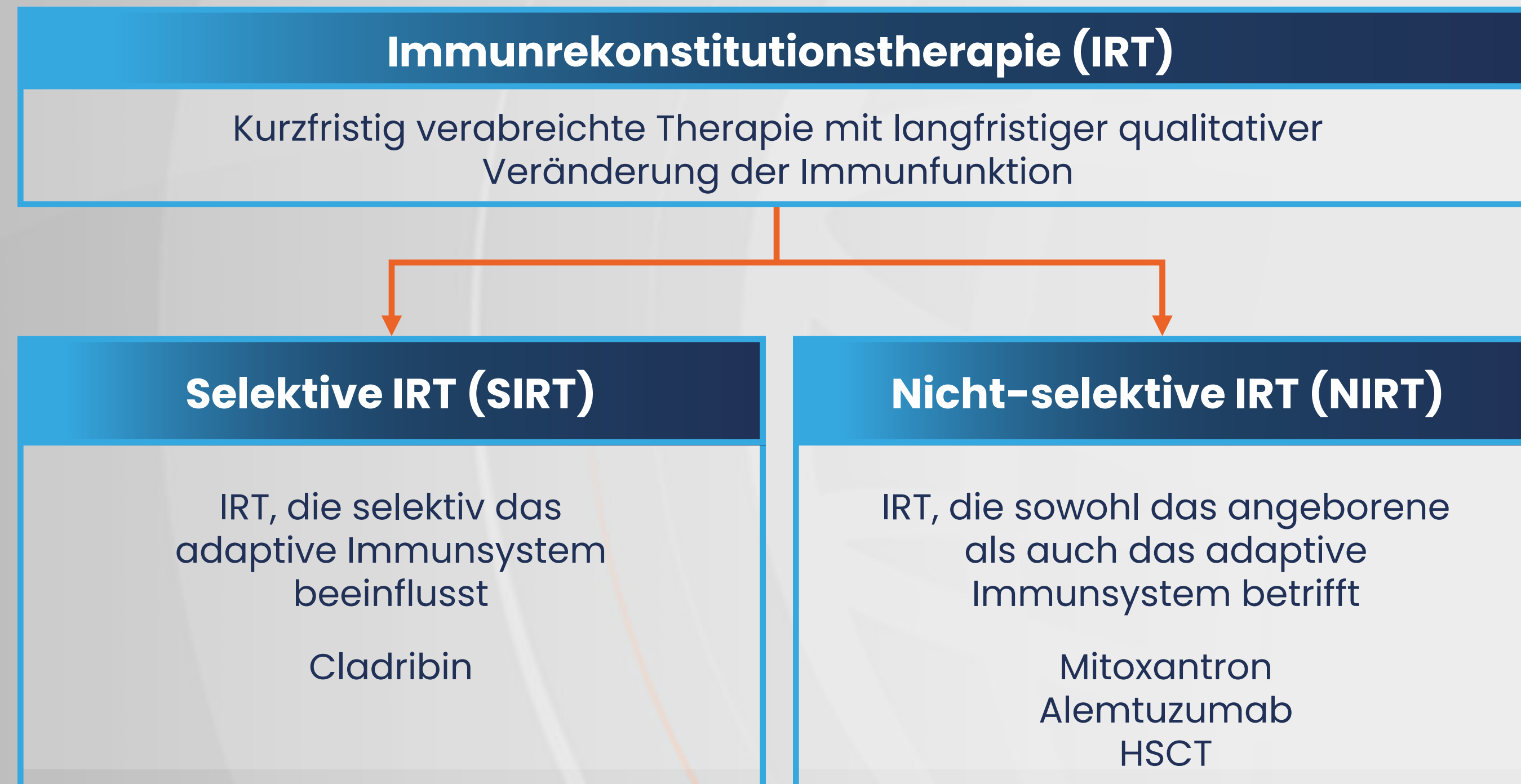
Metaanalyse der altersabhängigen Wirksamkeit von MS-Behandlungen



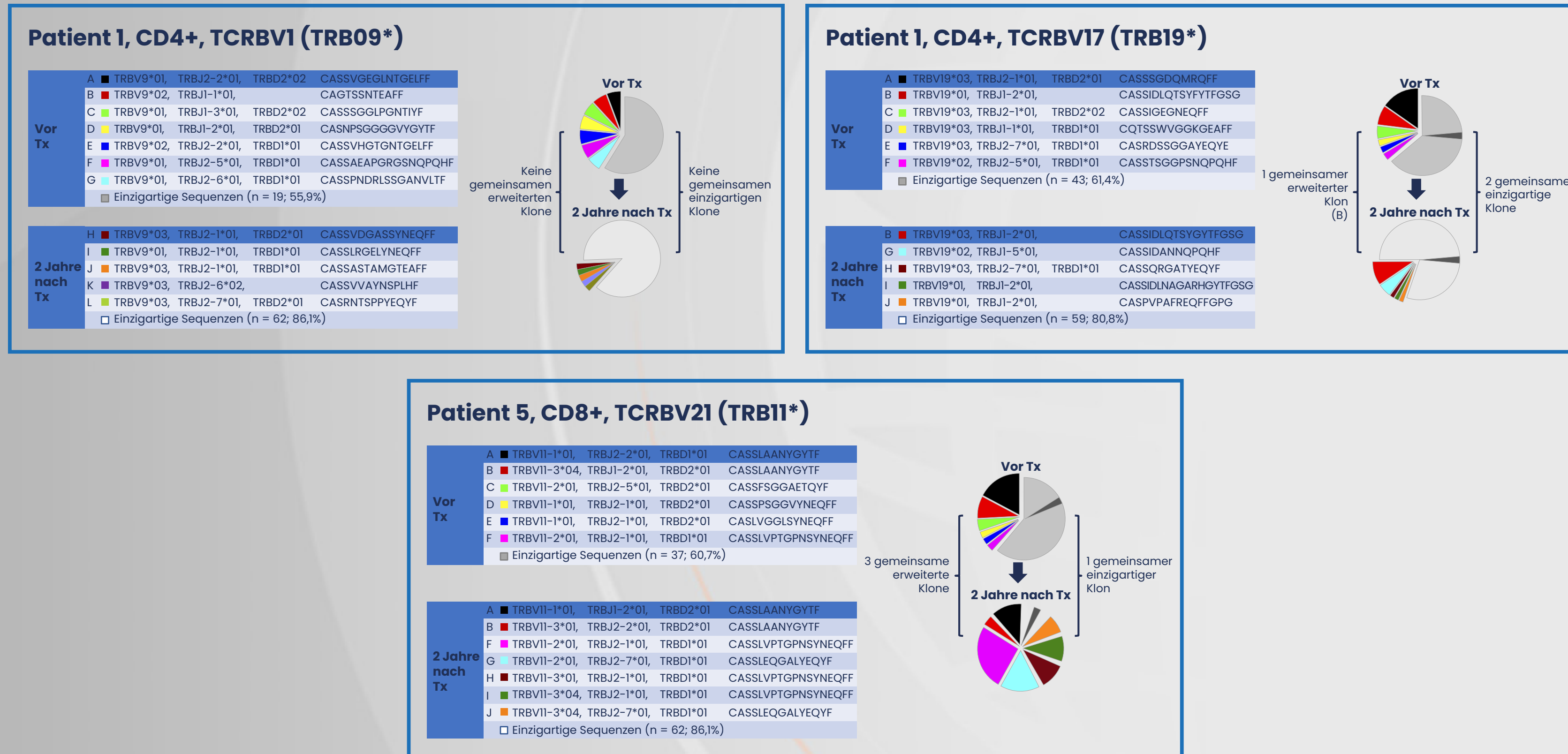
Klassifizierung von DMTs für rezidive Formen von MS



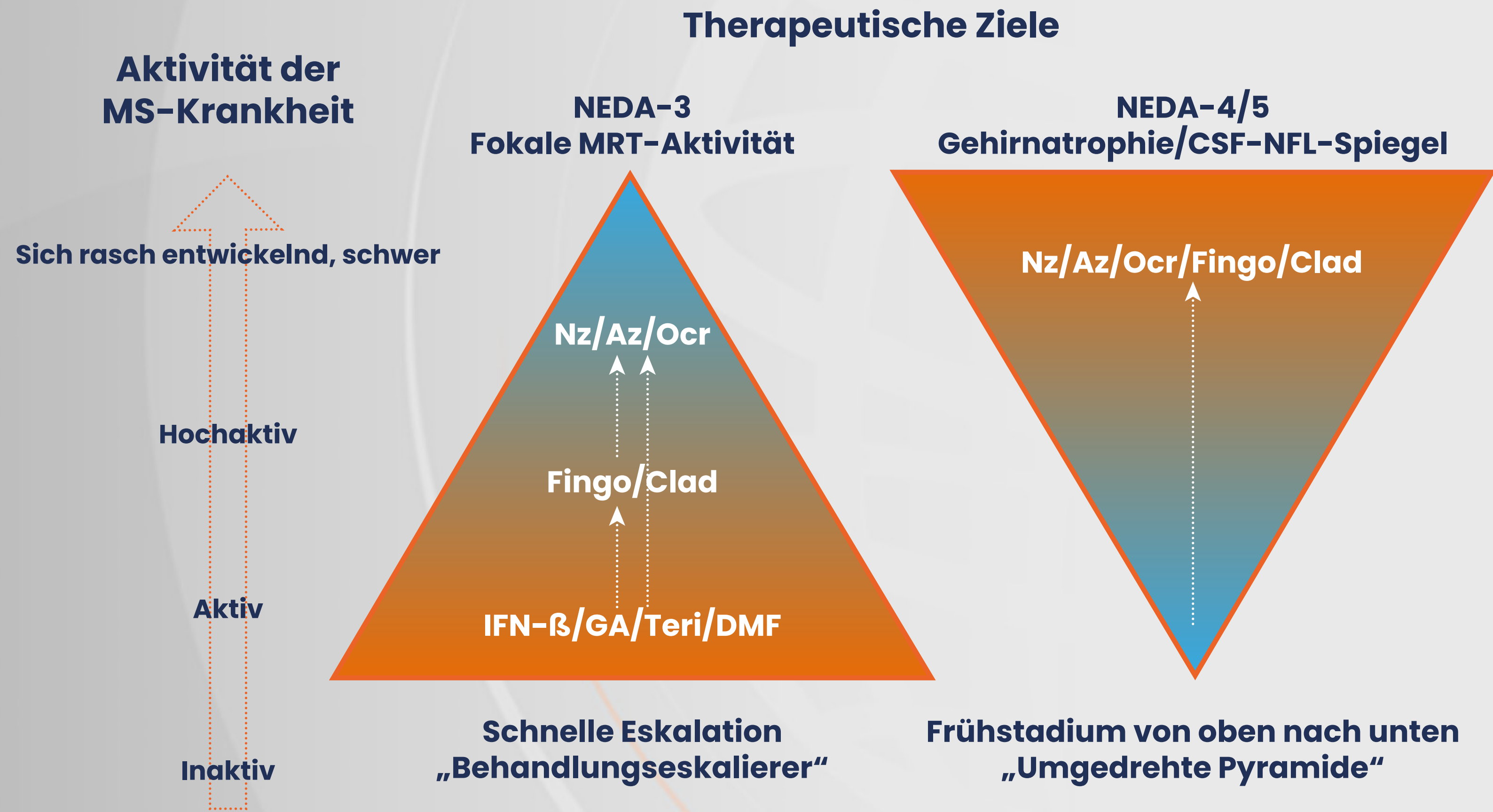
Klassifizierung von DMTs für rezidive Formen von MS



Thymusleistung erzeugt ein neues und vielfältiges TCR-Repertoire nach ASCT bei Patienten mit MS



Verschiedene therapeutische Ansätze zur Verwendung von DMTs bei der Behandlung schubförmiger Formen von MS



Az, Alemtuzumab; Clad, orales Cladribin; Dac, Daclizumab; DMF, Dimethylfumarat; Fingo, Fingolimod; GA, Glatirameracetat; IFN-β, Interferon-beta; NEDA, keine offensichtliche Krankheitsaktivität; NEDA-2, nur klinisch (rückfallfrei und progressionsfrei); NEDA-3, klinische und fokale MRT-Aktivität; NEDA-4/5, klinische und fokale MRT-Aktivität, frei und Hirnatrophieverlust normalisierend und Normalisierung der CSF-Neurofilament-Spiegel; Nz, Natalizumab; Ocr, Ocrelizumab; Teri, Teriflunomid.
Giovannoni G. *Curr Opin Neurol.* 2018;31:233–43.

Schlussfolgerungen

Alterung oder Seneszenz tragen zur Verschlechterung der MS bei

- Reduzierung der Gehirnreserve
- Vorzeitiges Altern

Biomarker der Seneszenz sind mit MS-bedingter Behinderung verbunden

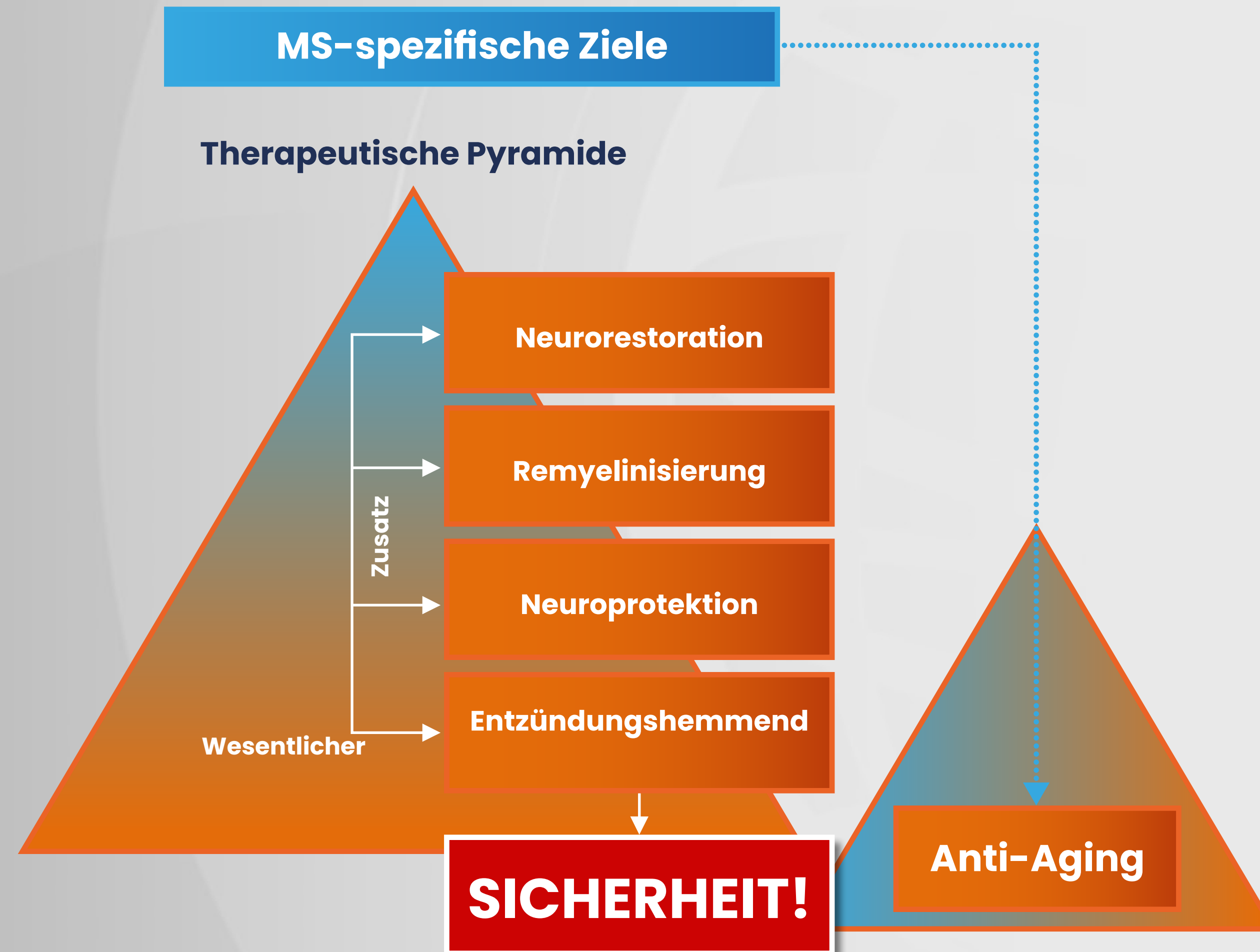
MS-bedingte Krankheitsaktivität kann das Altern beschleunigen

Alterung ist mit einer reduzierten therapeutischen Reaktion von DMTs verbunden

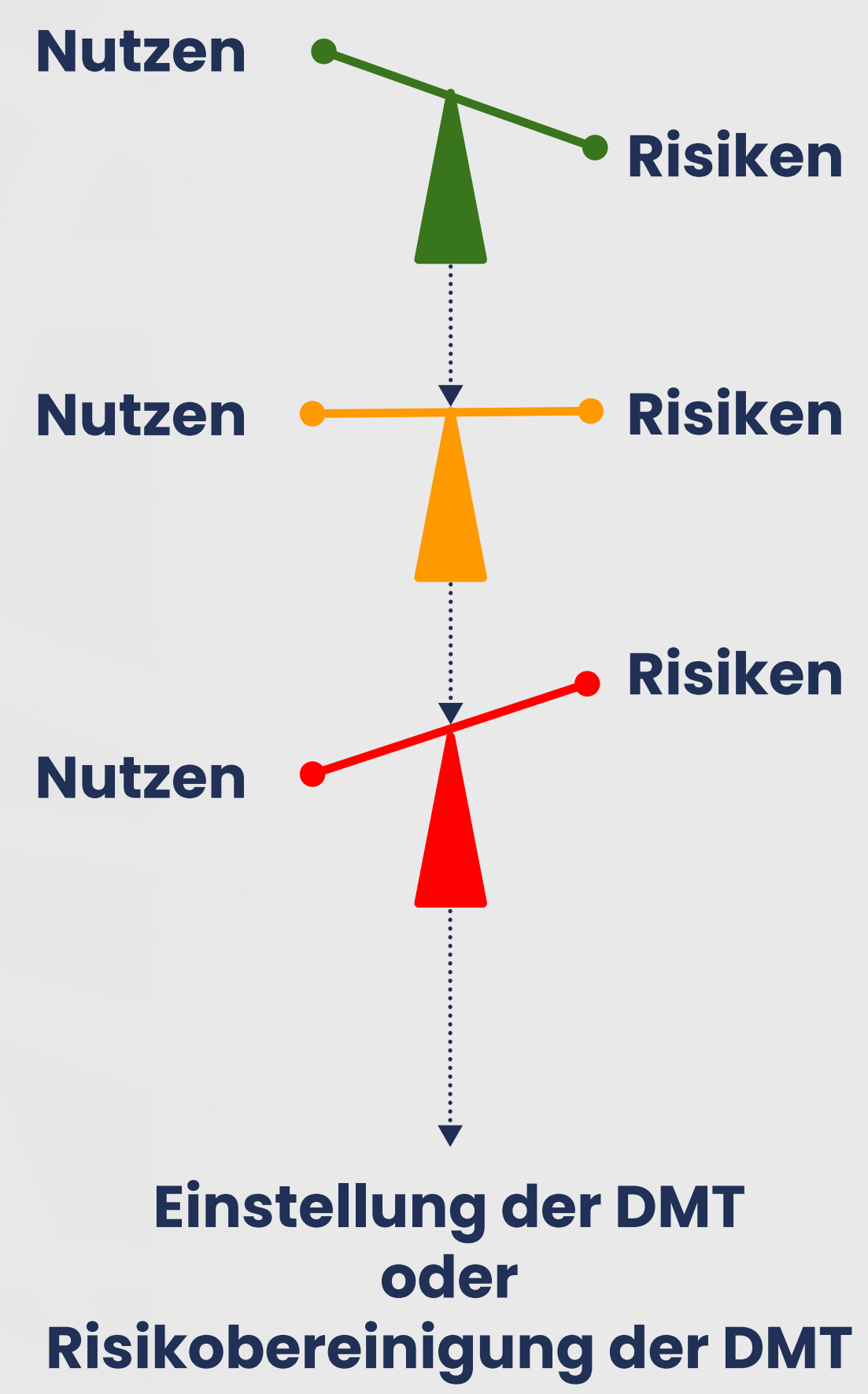
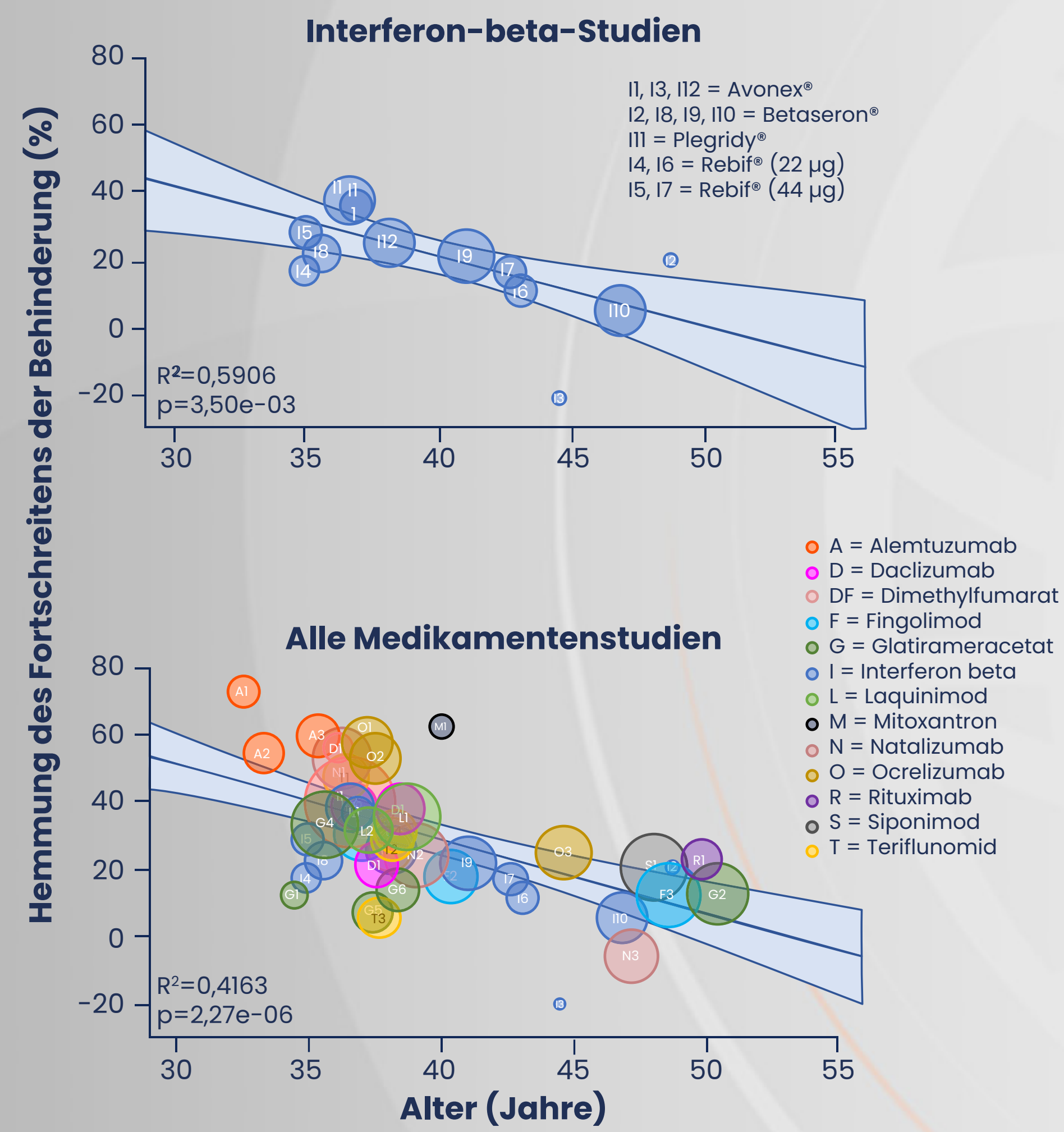
Obwohl die Grundsätze der Behandlung von MS bei jungen und älteren Patienten ähnlich sind, müssen andere Faktoren, z. B. die Sicherheit, bei der Aufnahme einer spezifischen therapeutischen Strategie oder bei der Wahl einer spezifischen DMT berücksichtigt werden

**Wie wird sich die Praxis in naher Zukunft
für ältere Patienten mit MS verändern?**

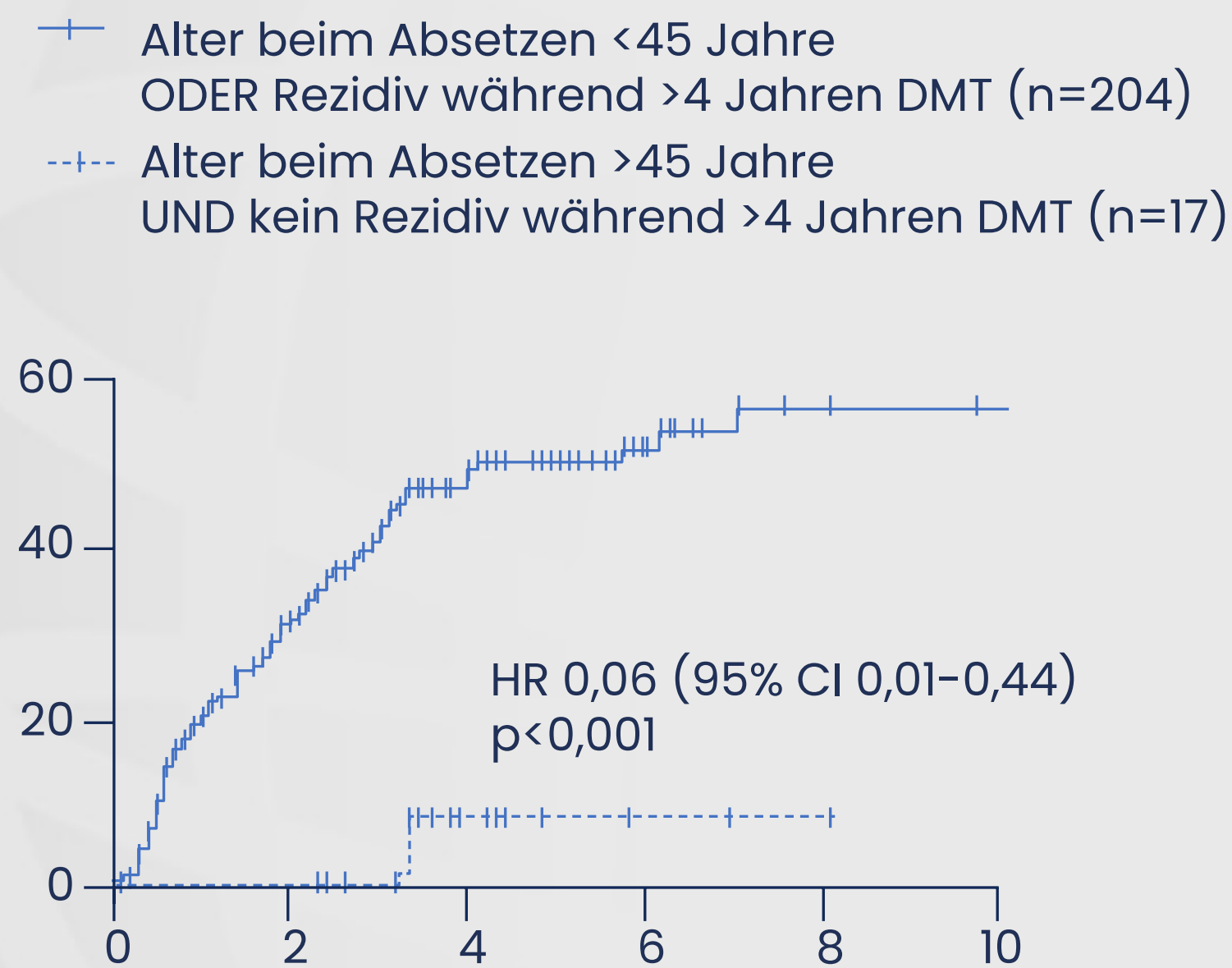
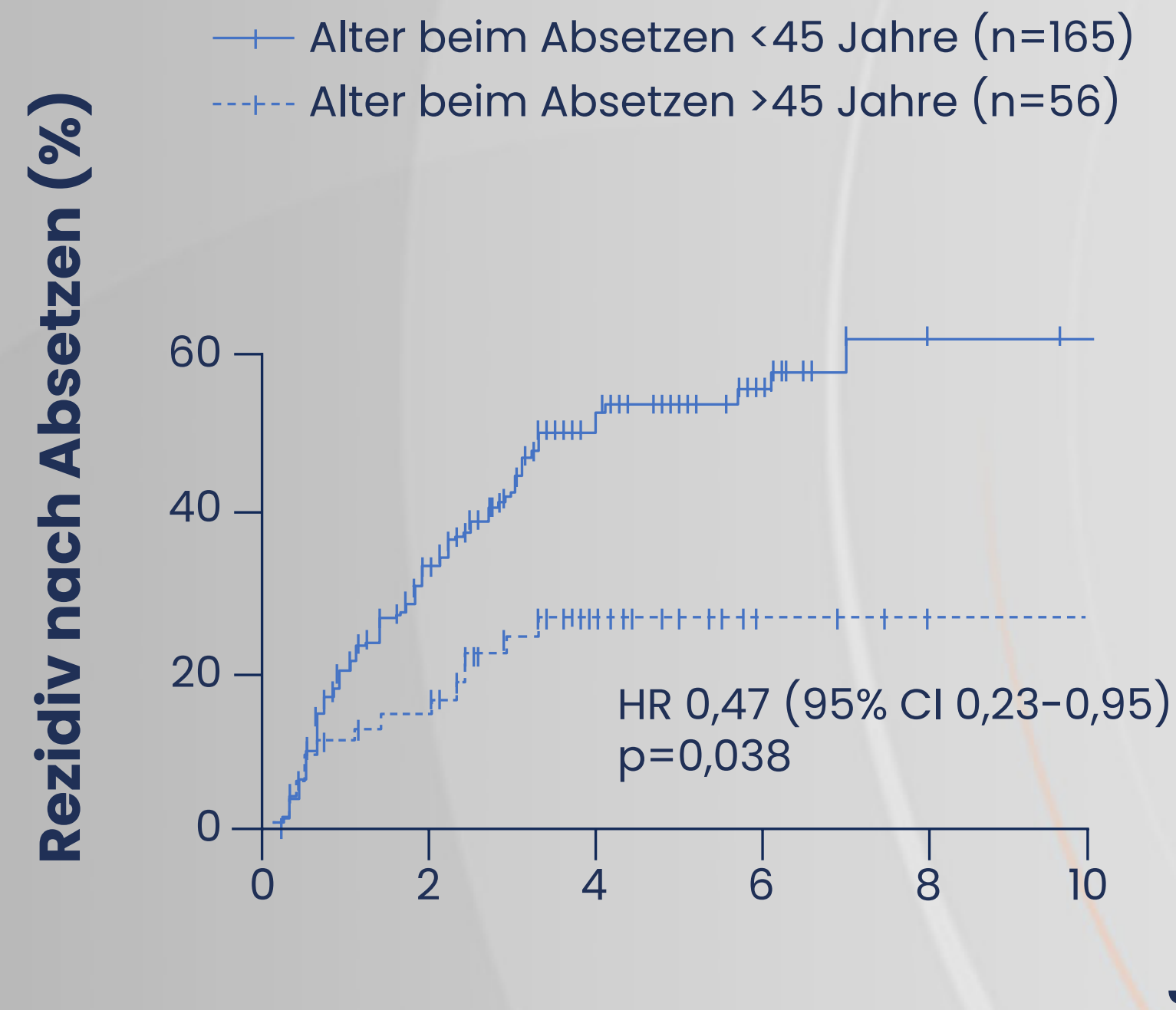
Dem unerfüllten Bedarf gerecht werden: Eine ganzheitliche therapeutische Strategie



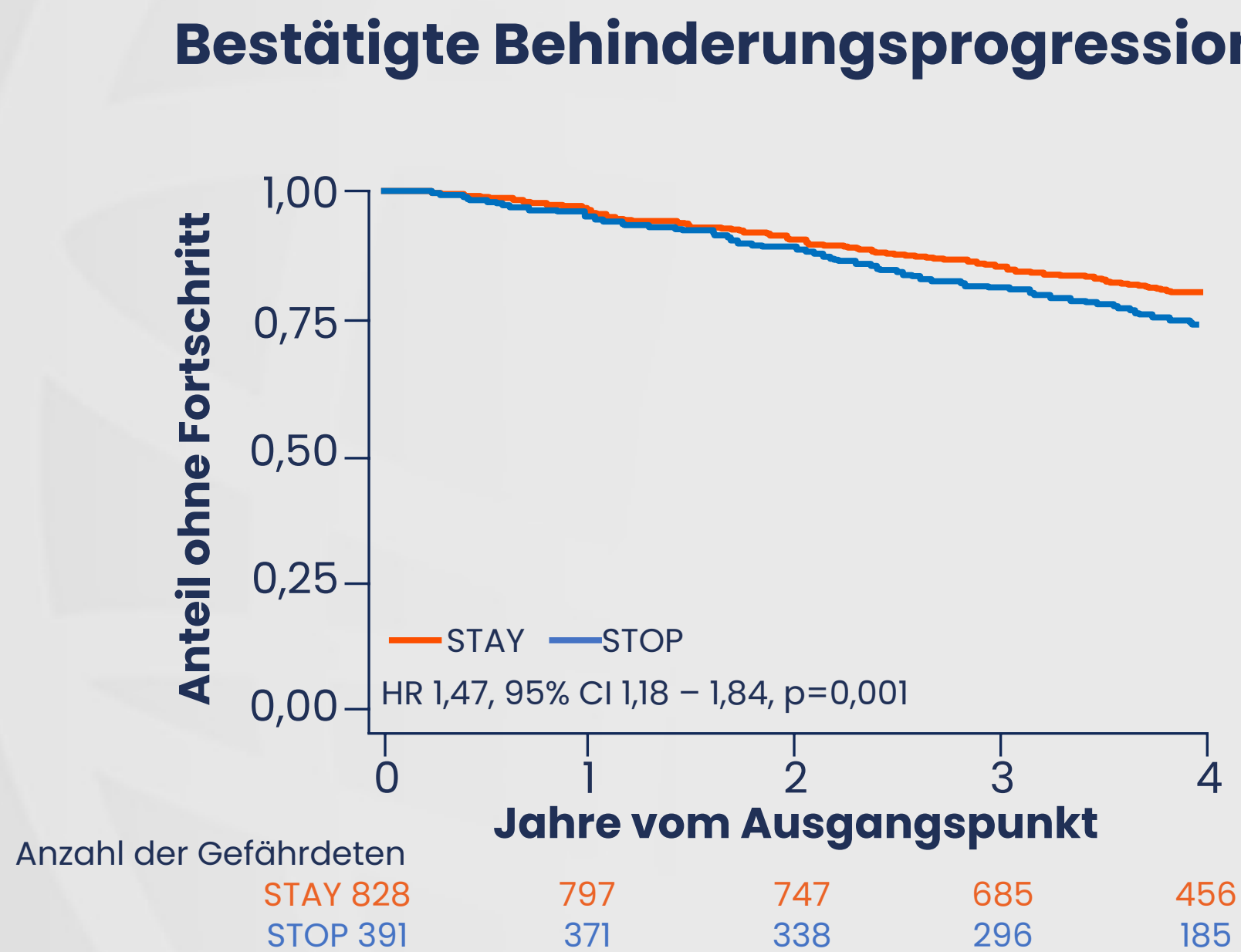
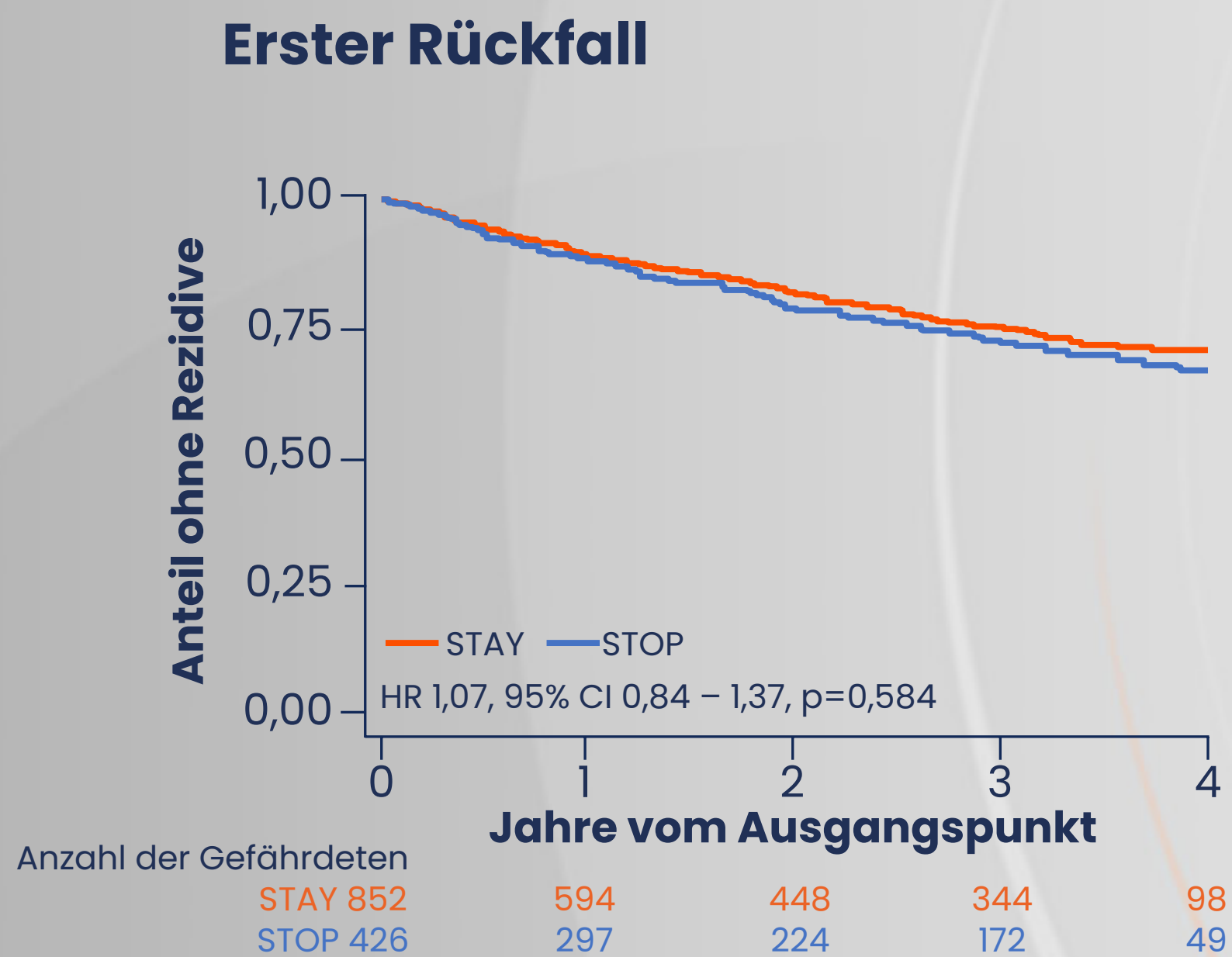
Metaanalyse der altersabhängigen Wirksamkeit von MS-Behandlungen



Absetzen von DMTs bei MS

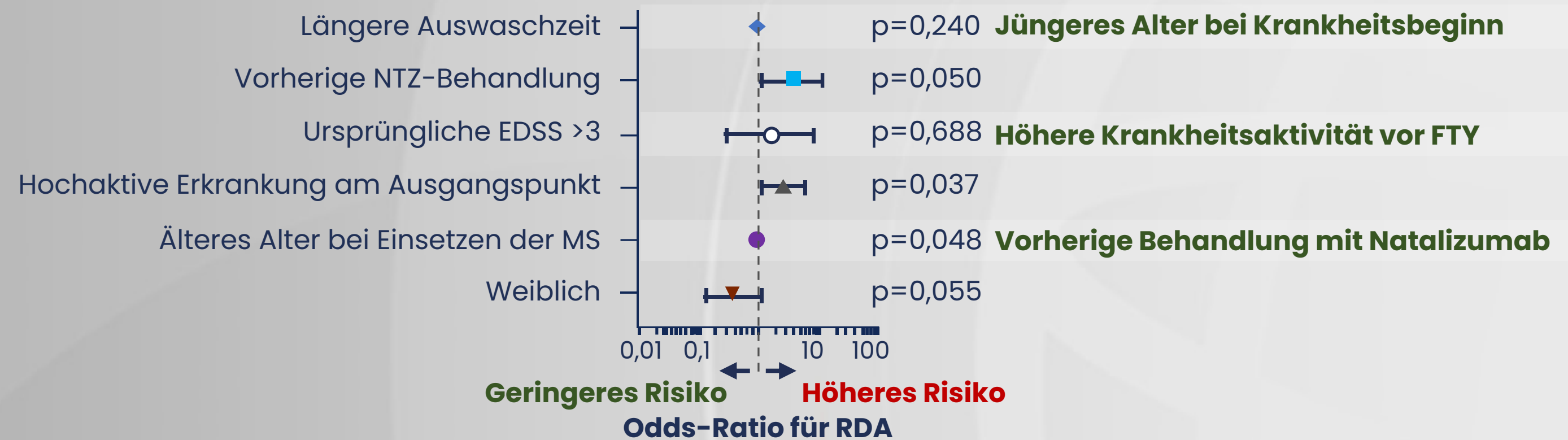


DMTs bei MS nach längerer Rückfallfreiheit



Inzidenz des Wiederauftretens der Krankheitsaktivität nach Absetzen von Fingolimod bei älteren Patienten

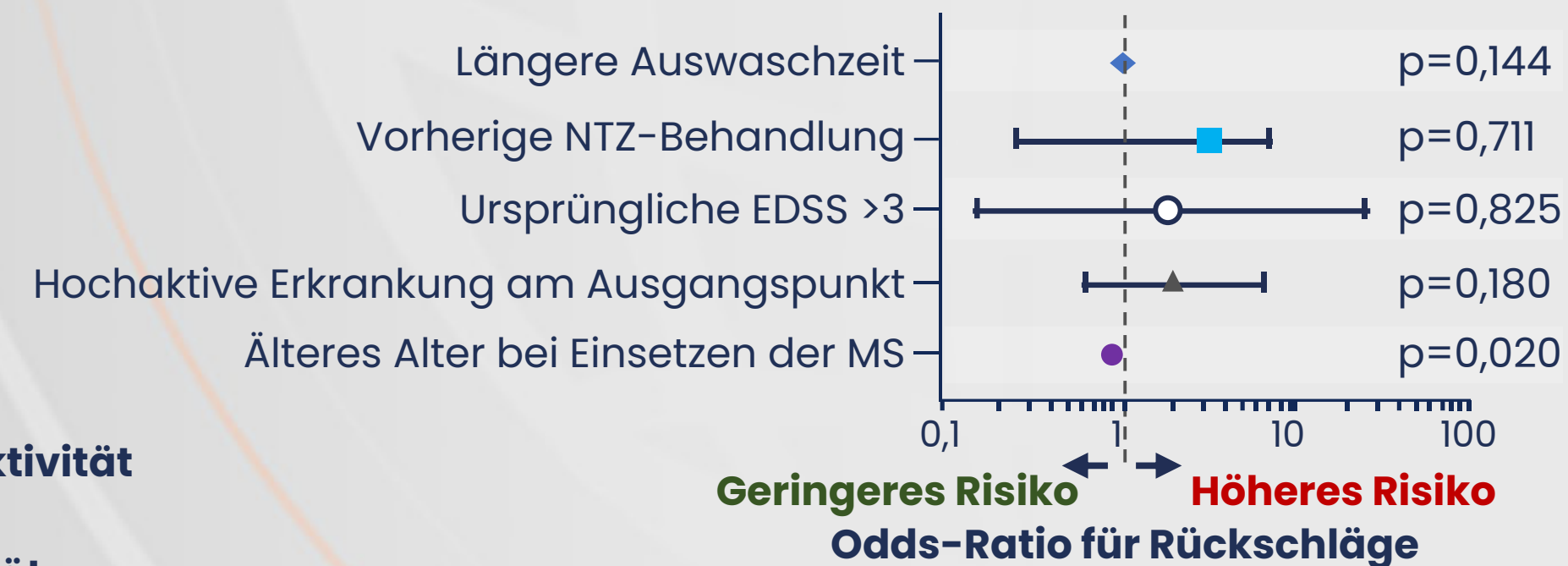
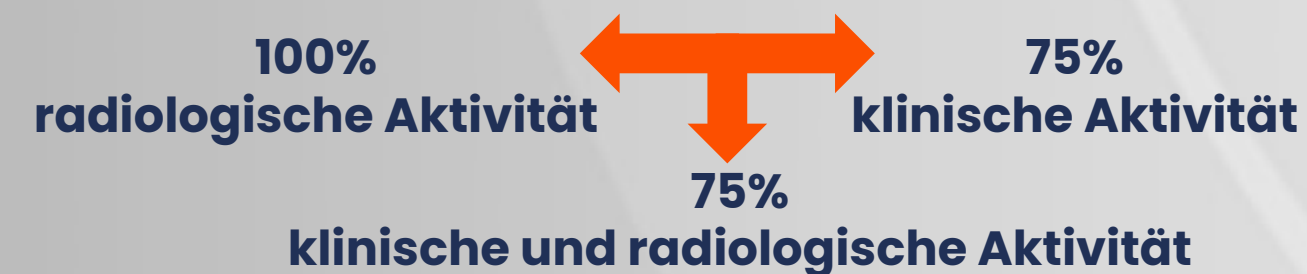
BEI WELCHEN PATIENTEN kommt es zu RDA?



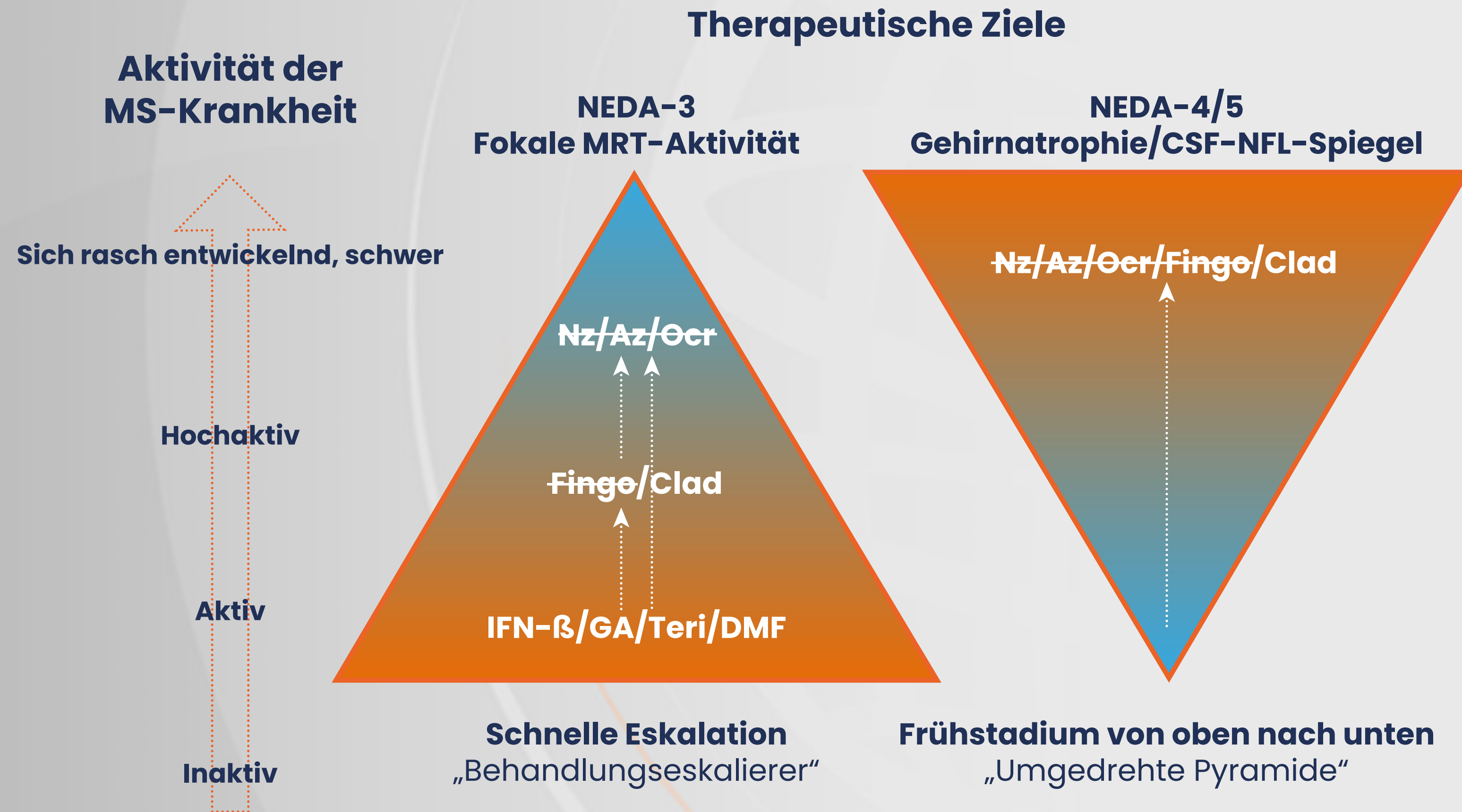
12,5% der Patienten erlebten eine wiederkehrende Krankheitsaktivität

BEI WELCHEN PATIENTEN kommt es zu Rückschlägen?

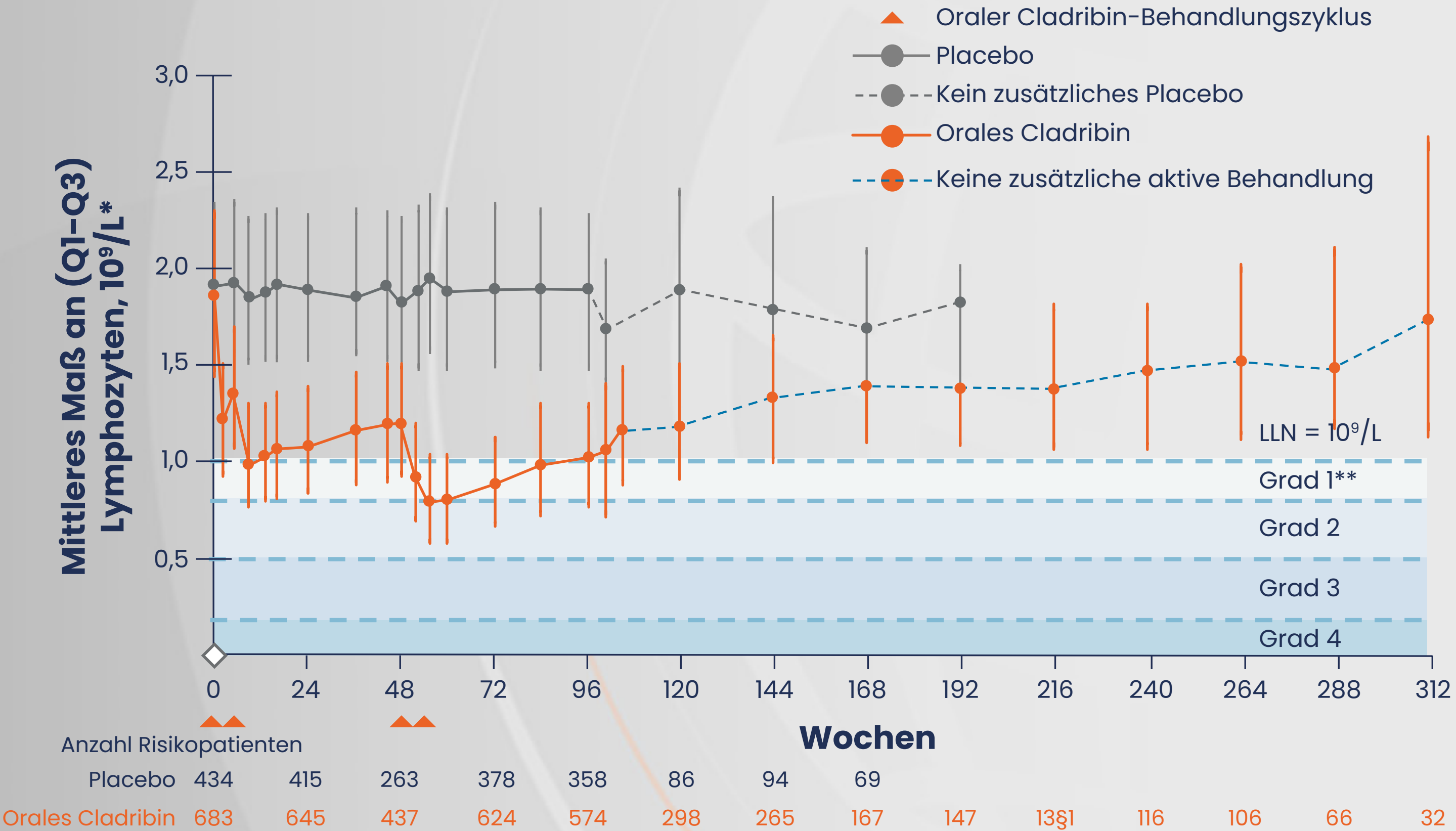
- **62,5%** der Patienten, die vorher unter Behandlung stabil waren
- **37,5%** der Patienten hatten keine DMT beim Rückschlag
- **MRT-Aktivität** statt klinischer Rückfälle vor FTY korreliert mit Rückfall



Verschiedene therapeutische Ansätze zur Verwendung von DMTs bei der Behandlung schubförmiger Formen von MS

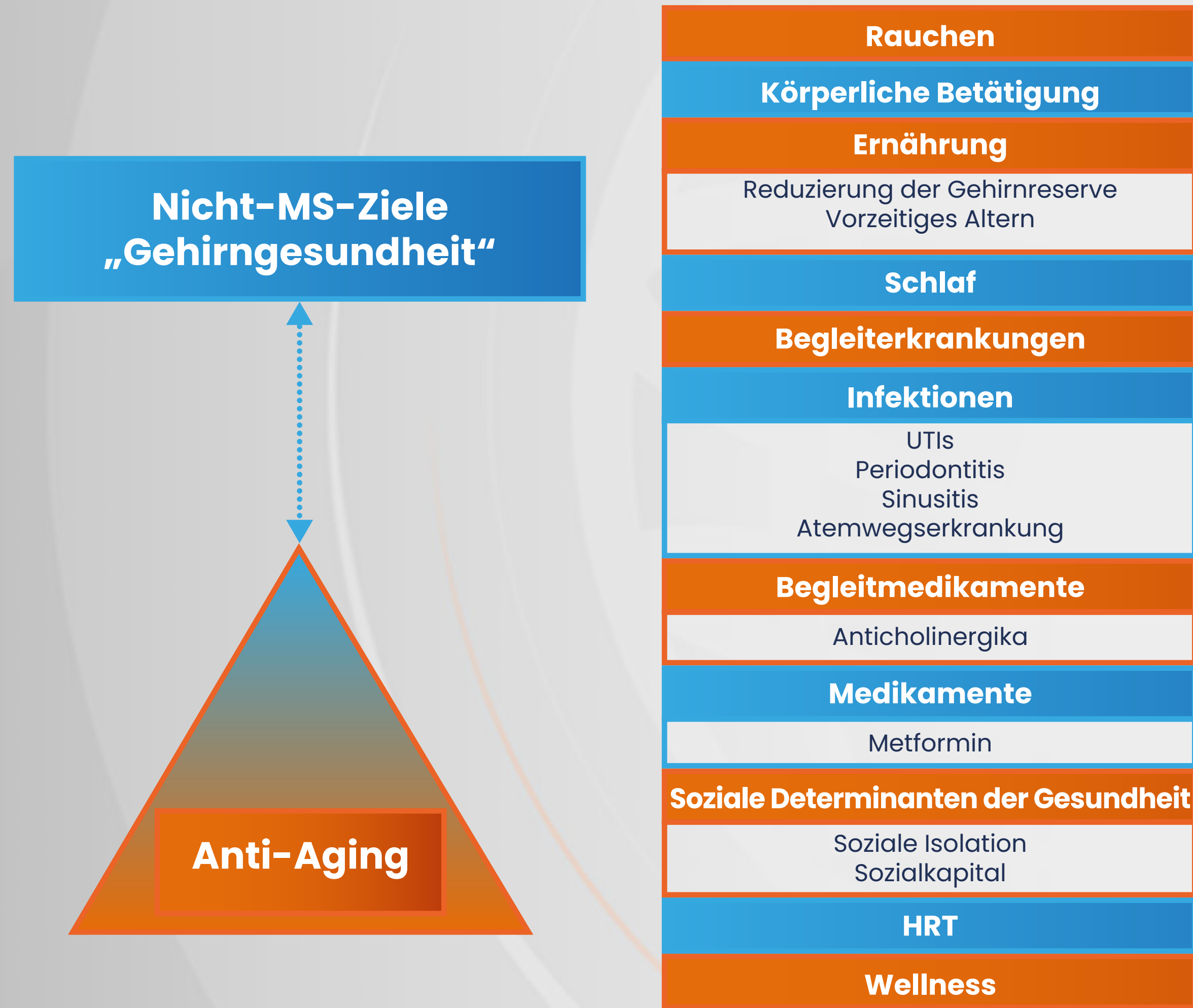


Orales Cladribin ist mit einer Verringerung der Lymphozytenzahl verbunden

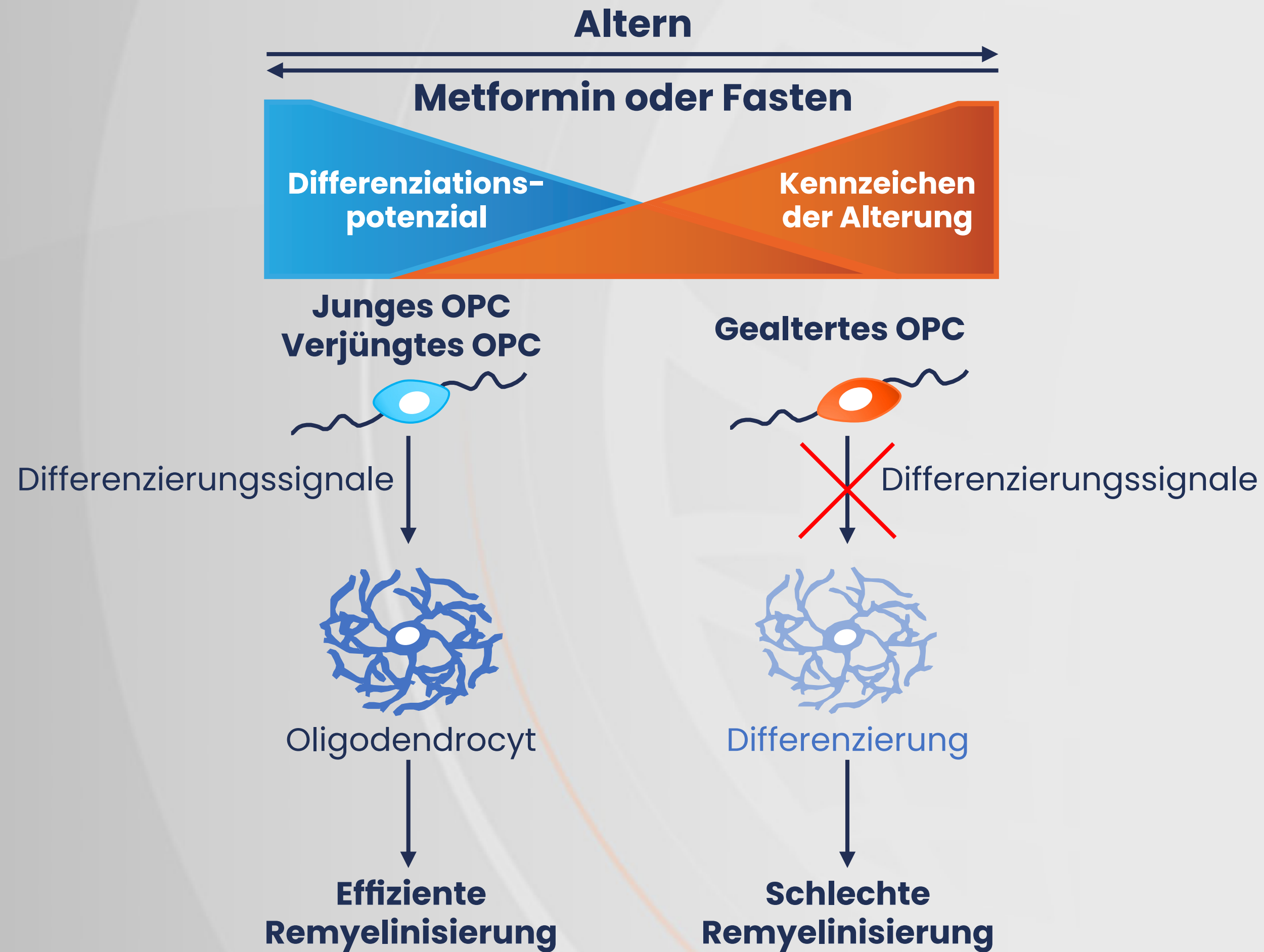


*Aggregierte Daten von CLARITY, CLARITY EXT und PREMIERE. **Grad 1: < untere Grenze von normal (LLN)–800/mm³; Grad 2: <800–500/mm³; Grad 3: <500–200/mm³; Grad 4: <200/mm³.
Giovannoni G. *Neurotherapeutika*. 2017;14:874–87.

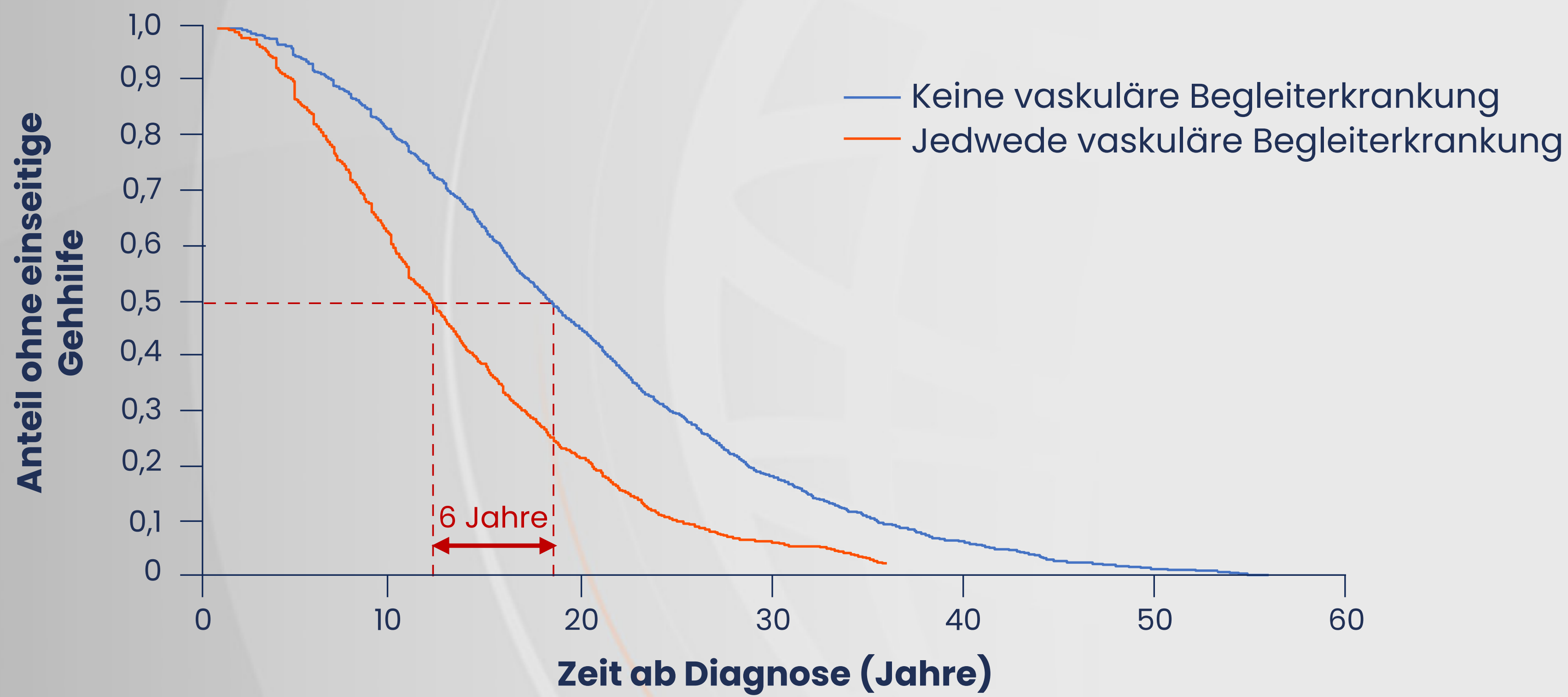
Dem unerfüllten Bedarf gerecht werden: Eine ganzheitliche therapeutische Strategie



Metformin stellt die Fähigkeit zur ZNS-Remyelinisierung durch Verjüngung alter Stammzellen wieder her

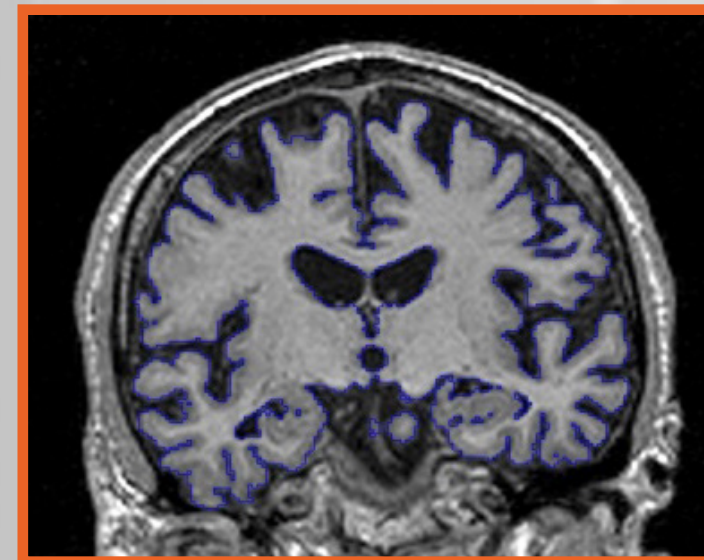
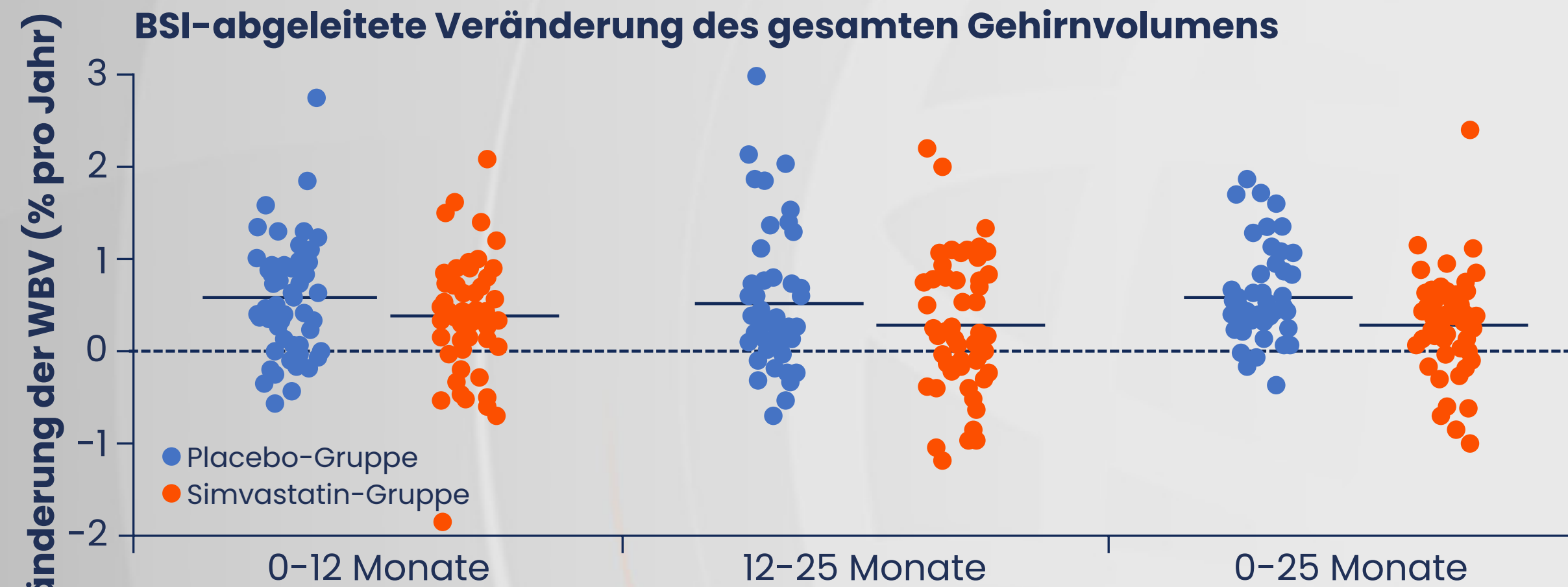


Gefäßbegleiterkrankung beschleunigt die Behinderungsprogression

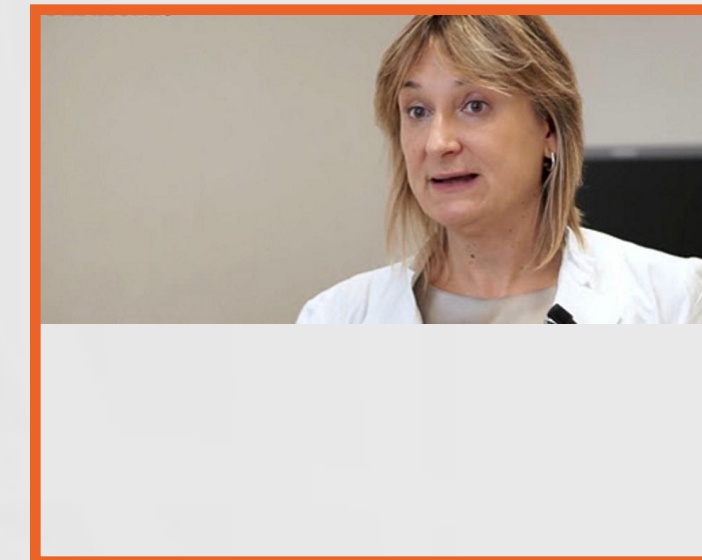


Begleiterkrankungen^{1,2}

Hochdosiertes Simvastatin in SPMS: MS-STAT-Studie



BSI (Boundary-Shift-Integral)



Schlussfolgerungen

Immunoseneszenz ist ein natürlicher Aspekt des Alterns und hat Auswirkungen auf den Umgang mit MS

- Stoppen bzw. Risikoverringung von immunsuppressiven DMTs
 - Risiko einer Erholung und wiederkehrender Krankheitsaktivität
- Hyperpharmakovigilanz
 - Infektionen und sekundäre Malignität
- Jährliche Impfung

Ganzheitlicher Ansatz zur MS-Behandlung

- Lebensstil und Wohlbefinden inklusive Ernährung
- Strategie gegen das Altern

Proaktiver Ansatz für das Screening und den Umgang mit Begleiterkrankungen und anderen Faktoren, die sich auf die Ergebnisse von MS auswirken

Dringende Notwendigkeit, eine Evidenzbasis zu entwickeln, um diese Probleme zu lösen, die sich beim Umgang mit MS bei älteren Menschen ergeben