

Therapiesequenzierung bei Multipler Sklerose: Vorteile krankheitsmodifizierender Therapien



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 USF Health und touchIME® beraten, um sicherzustellen, dass sie alle Hinweise auf eine nicht gekennzeichnete oder nicht zugelassene Verwendung offenlegt.*
- *Durch die Erwähnung nicht zugelassener Produkte oder nicht zugelassener Anwendungen oder deren Verwendung bei Aktivitäten von USF Health und touchIME® erfolgt keine Billigung dieser Produkte durch USF Health und touchIME® und eine solche Billigung wird auch nicht impliziert.*
- *USF Health und touchIME® übernimmt keine Verantwortung für Fehler oder Auslassungen.*

Expertenpodium



Prof. Gavin Giovannoni

Facharzt für Neurologie,
Blizard Institute, Queen Mary University
of London, Großbritannien



Prof. Eva Havrdová

Fachärztin für Neurologie,
Medizinische Fakultät, Karls-Universität
Prag, Tschechische Republik



Prof. Patrick Vermersch

Facharzt für Neurologie,
Universitätskrankenhaus Lille,
Frankreich



Lernziele

Verstehen der Faktoren, die die therapeutische Trägheit in MS beeinflussen

Analysieren der Anzeichen für eine frühe KMT bei Patienten mit MS

Management unerwünschter Ereignisse bei Patienten die eine KMT erhalten



Streben nach erfolgreicher und aussagekräftiger Überwachung des Krankheitsverlaufs bei Multipler Sklerose

Prof. Gavin Giovannoni

Facharzt für Neurologie,
Blizard Institute, Queen Mary University
of London, Großbritannien



Definieren der Krankheitsaktivität bei Multipler Sklerose



EDSS, Expanded Disability Status Scale; Gd, Gadolinium; MRT, Magnetresonanztomografie; MS, Multiple Sklerose; NEDA, no evidence of disease activity; PPMS, primär chronisch progrediente MS; RRMS, rezidivierende remittierende MS; SPMS, sekundär chronisch progrediente MS; T2, transverse Relaxationszeit.

1. Lublin FD, et al. *Neurology*. 2014;83:278–86; 2. Fox E, et al. 2018. Verfügbar unter: [bit.ly/30fpcil](https://doi.org/10.1136/nb.2018.100000) (abgerufen am 16. Juni 2022).

Bewertung der Krankheitsaktivität bei Multipler Sklerose

Bildgebung^{1,2}



MRT

- Gd-positive Läsionen
- T2-verstärkte Läsionen
- BVL

Funktionalität^{3,4}



Patientenperspektive

Arztperspektive

PROM

- UKNDS
- WPAI:MS
- FSMC
- EQ-5D

Klinische Bewertungen

- EDSS
- SDMT
- MSFC
- CGI

Biomarker⁵



ZSF, Blut, Plasma

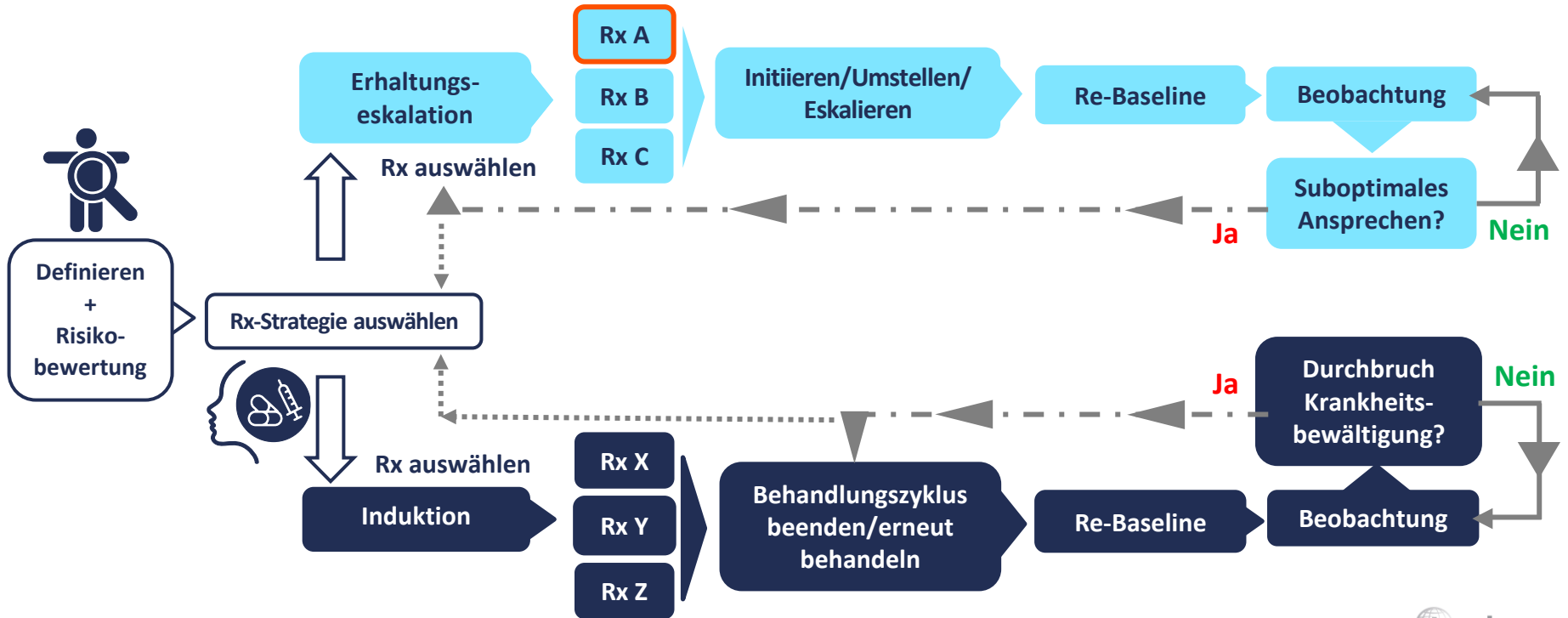
- NF, IgM, CHIT1
- Angeborene Immunität (myeloische Vorläuferzellen)
- Entzündungsmarker
- miRNA

MRT allein erfasst nicht die zugrundeliegenden Krankheitsmechanismen (z. B. Neurodegeneration, De-/Remyelination, Mikrogliale Aktivierung, Astrogliose, Entzündung) die zur subklinischen Krankheitsaktivität beitragen kann^{3,5}

BVL, Verlust des Gehirnvolumen; CGI, klinischer Gesamteindruck; CHIT1, Chitinase-1; EDSS, Expanded Disability Status Scale; EQ-5D, EuroQol-5- Dimension; FSMC, Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions; Gd, Gadolinium; IgM, Immunglobulin M; miRNA, microRNA; MRT, Magnetresonanztomografie; MS, Multiple Sklerose; MSFC, Multiple Sclerosis Functional Composite; NF, Neurofilament; PROMs, Patient Reported Outcome Measures; SDMT, Symbol Digit Modalities Test; T2, transverse Relaxationszeit; UKNDS, UK Neurological Disability Scale; WPAI-MS, Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire; MS; ZSF, zerebrospinale Flüssigkeit.
1. Lublin FD, et al. *Neurology*. 2014;83:278–86; 2. Scolding N, et al. *Pract Neurol*. 2015;15:273–79; 3. Bou Rjeily N, et al. 2022. Verfügbar unter: [bit.ly/3MhY7K](https://doi.org/10.1136/3MhY7K) (abgerufen am 16. Juni 2022);
4. Ziemssen T, et al. *BMC Neurology*. 2016;16:124; 5. Harris VK et al. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2017;7:19–29.

Multiple Sklerose Aktivitätsstatus und klinische Behandlungsansätze

BARTS-MS TREAT-2-TARGET-NEDA Algorithmus für MS-Management





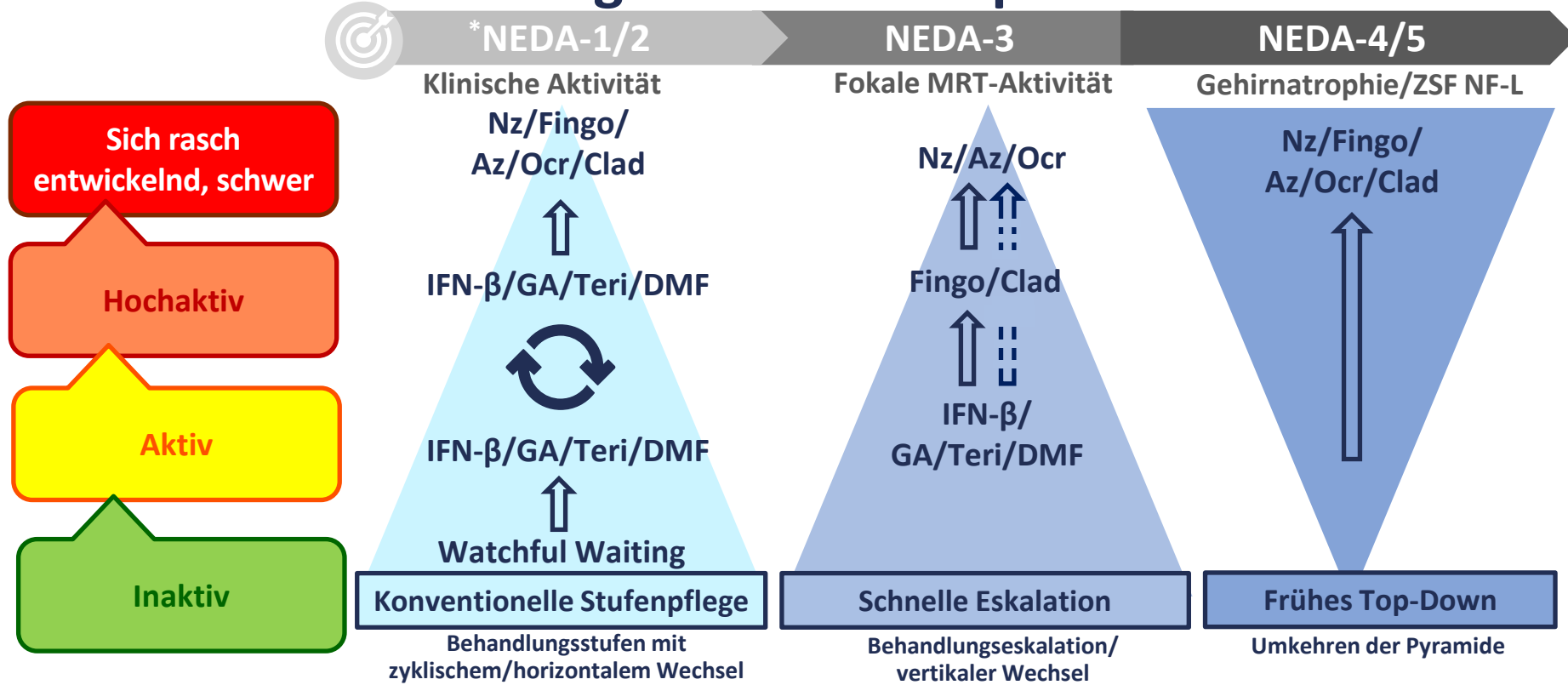
Individualisierte Behandlungen in einer expandierenden therapeutischen Landschaft optimieren

Prof. Gavin Giovannoni

Facharzt für Neurologie,
Blizard Institute, Queen Mary University
of London, Großbritannien



NEDA als Behandlungsziel bei Multipler Sklerose



*NEDA, no evident disease activity; NEDA-2, nur klinisch (rezidivfrei + progressionsfrei); NEDA-3, klinische + fokale MRT-Aktivität; NEDA-4/5, keine klinische + fokale MRT-Aktivität + Hirnatrophieverlust normalisierend + ZSF NF-L-Spiegel normalisierend. Az, Alemtuzumab; Clad, orales Cladribine; ZSF, zerebrospinale Flüssigkeit; DMF, Dimethyl Fumarat; Fingo, Fingolimod; GA, Glatiramer Azetat; IFN-β, Interferon-Beta; MRT, Magnetresonanztomografie; MS, Multiple Sklerose; NF-L, Neurofilament (leichte Kette); Nz, Natalizumab; Ocr, Ocrelizumab; Teri, Teriflunomid.
Giovannoni G. *Curr Opin Neurool.* 2018;31:233–43.

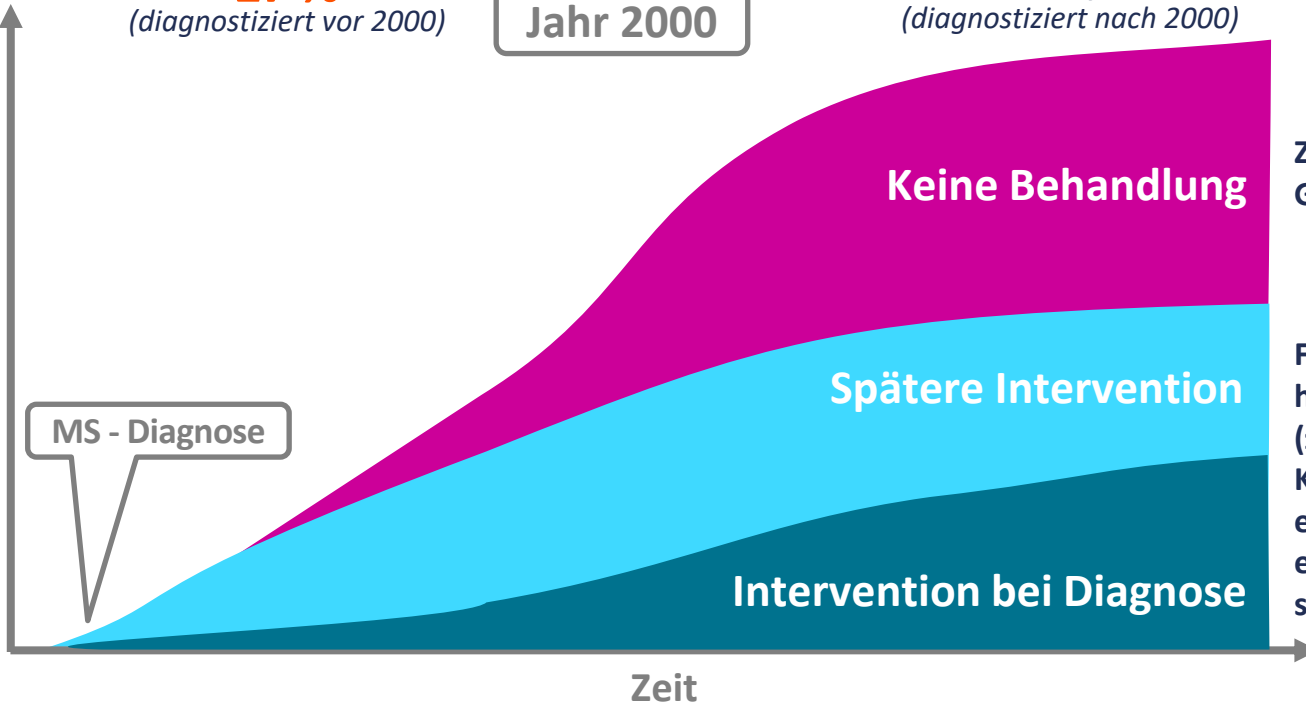
Bedeutung einer frühzeitigen Intervention

Patient:innen mit EDSS 6.0 im Alter von 50¹

27 %
(diagnostiziert vor 2000)

Jahr 2000

15 %
(diagnostiziert nach 2000)



„Zeit ist Gehirn“

Zeit ist kostbar für die Gehirngesundheit bei MS²

MS-Basisregister

Frühzeitiger Einsatz der hochwirksamen KMT (≤ 2 Jahre bei Krankheitsbeginn) geht mit einer geringeren Behinderung einher im Vergleich zu einem späteren Einsatz von KMT³

EDSS, Expanded Disability Status Scale; KMT, krankheitsmodifizierende Therapie; MS, Multiple Sklerose.

Abbildung reproduziert mit Genehmigung von Giovannoni G, et al. Brain health: Time matters in multiple sclerosis. 2015 Abrufbar auf www.msbrainhealth.org/report (abgerufen am 20. Juni 2022).

1. Capra R et al. *Mult Scler*. 2017;23:1757–61; 2. Giovannoni G, et al. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;9(Ergänzung 1):S5–S48; 3. He A, et al. *Lancet Neurol*. 2020;19:307–16.

Fallstudie: Immunstatus und Behandlungsentscheidungen



- 24-jährige Patientin
- Frühe aktive RRMS
- Ein Schub im letzten Jahr
- Neue Läsionen im MRT im Vergleich zu vor 2 Jahren; keine Gd-verstärkenden Läsionen

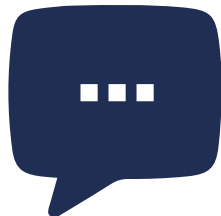


- Begonnen mit DMF
- Halbjährliche Blutwerte: Lymphopenie ($0,7 \times 10^9/L$); Wiederholung nach einen Monat $0,68 \times 10^9/L$

Fallstudie: Patientenüberlegungen zur Entscheidungsfindung



- 51-jährige Patientin
- Aktive RRMS
- Ocrelizumab (in OPERA-1 und Anschlussstudie)
- NEDA seit 43 Monaten



- Linksseitige Brustläsion bei routinemäßigem Mammogramm festgestellt
- Feinnadelbiopsie zeigt DCIS, und Patientin erfährt eine Mastektomie
- Verpasst eine Ocrelizumab-Infusion aufgrund einer Operation
- Keine neuen Läsionen im MRT
- Patientin möchte unbedingt mit der Behandlung mit Ocrelizumab fortfahren

Sicherheit und immunologische Überlegungen im Zusammenhang mit krankheitsmodifizierenden Therapien

Prof. Gavin Giovannoni

Facharzt für Neurologie,
Blizard Institute, Queen Mary University
of London, Großbritannien



Gründe zur Sequenzierung krankheitsmodifizierender Therapien

Behandlungsbezogen



- Wirksamkeit
- Nebenwirkungen
- Verträglichkeit
- UE

Andere Gesundheitsfragen



- Lymphopenie
- Malignität
- Infektion(en)
- Risiken



Patientenorientiert



- Präferenz
- Altern
- Schwangerschaft
- Stillen

Gesundheitsbezogene Rahmenbedingungen

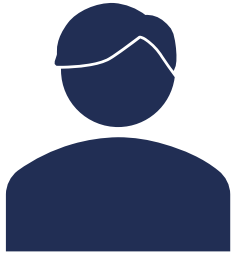


- Richtlinien
- Impfungen
- Erstattung
- Kosten



Angemessene Behandlungssequenzierung ist unerlässlich, um Risiken zu verringern, insbesondere das Risiko von PML in Verbindung mit Natalizumab und Alemtuzumab

Fallstudie: Immunmanagement bei Multipler Sklerose



- 28-jähriger Patient
- RES RRMS ist NEDA auf Natalizumab



- Anfangs JCV-negativ
- Nach 3 Jahren Behandlung Serokonversion zu JCV-positiv
- Anti-JCV Antikörperindex jetzt 2,8

Fallstudie: Familienplanung bei Multipler Sklerose



- 37-jährige Patientin
- NEDA seit 3 Jahren auf Fingolimod
- Zuvor fehlgeschlagen bei IFN- β



- Sie möchte eine Familie gründen