



Neuigkeiten vom Fachkongress ECTRIMS



Kantonsspital Aarau



Lutz Achtnichts
Neurologische Klinik
Kantonsspital Aarau

Offenlegung von möglichen Interessenskonflikten

Ich erhielt

Forschungsgelder und Honorare für Beratungen und Vorträge von:

- Bayer Health Care
- Biogen Idec
- Sanofi Genzyme
- Merck
- Novartis
- Roche
- TEVA
- Cellgene

34TH CONGRESS OF THE EUROPEAN COMMITTEE FOR TREATMENT AND
RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS

ECTRIMS

10 – 12 OCTOBER

2018

BERLIN, GERMANY



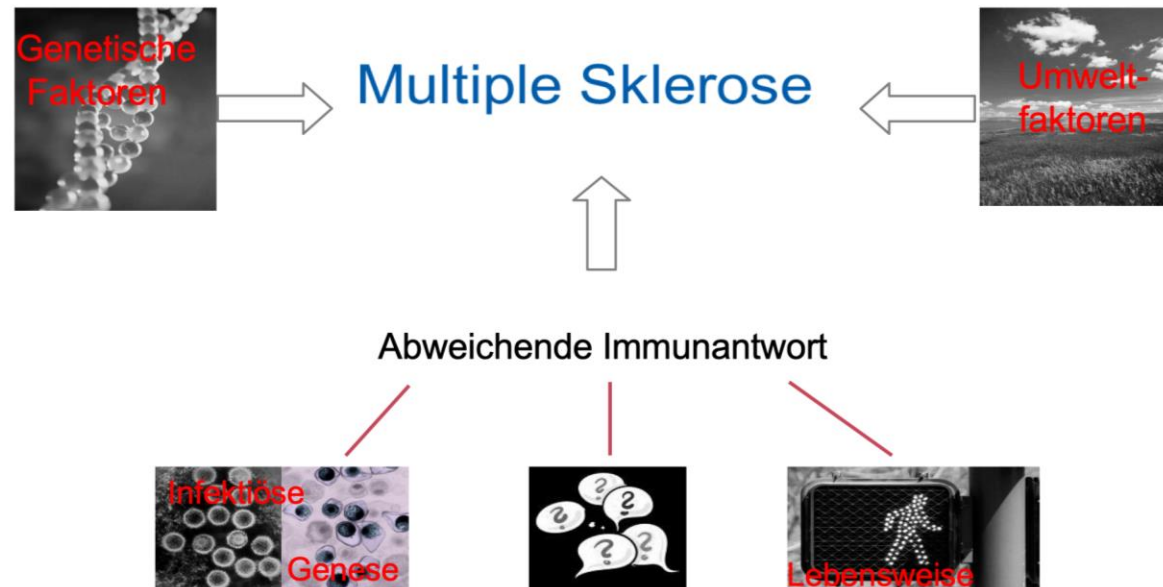
9400 Forscher und Kliniker
260 Vorträge + 1500 Poster

Umweltfaktoren spielen neben der genetischen Prädisposition eine große Rolle beim Risiko eine MS zu entwickeln

Untersuchungen mit eineiigen Zwillingen:

Geschwisterzwilling nur ca. 30 % Risiko

ebenfalls zu erkranken, wenn sein Zwilling Multiple Sklerose hat



Rein genetisch kann die MS nicht vererbt werden

Weitere Faktoren – mögliche Umweltfaktoren
spielen vielleicht für die Entstehung und auch für den Krankheitsverlauf eine
Rolle

Rauchen

Adipositas in der Jugend

Salz

Vitamin D

Höhere Vit. D Spiegel im ersten Jahr nach CIS sind assoziiert mit besseren kognitiven Leistungen 11 Jahre später

Zigaretten rauchen in den ersten 2 Jahren nach CIS war mit einem signifikant schlechteren kognitivem Abschneiden im PASAT3 -Test assoziiert

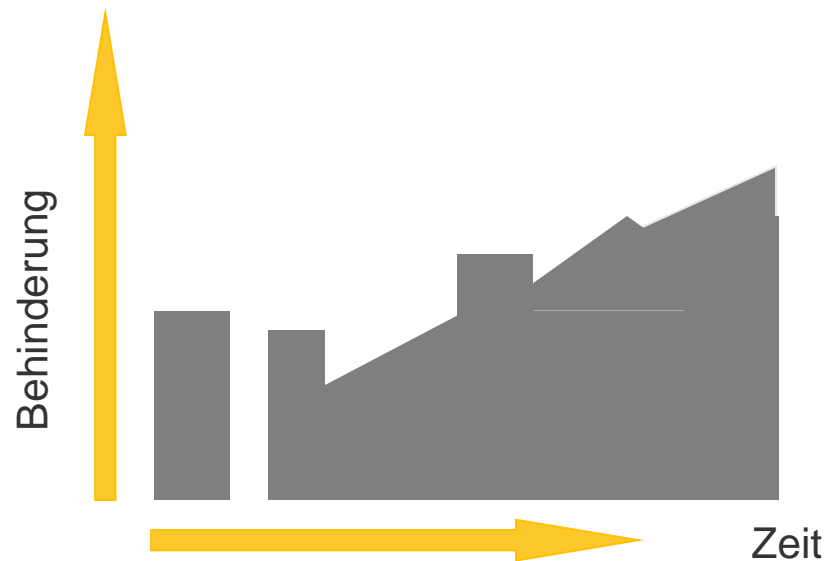
278 CIS Patienten, eine Subpopulation der BENEFIT Studie

M. Cortese, MD, PhD,

Department of Nutrition at the Harvard T. H. Chan School of Public Health

Sekundär progrediente Multiple Sklerose

- SPMS (secondary progressive multiple sclerosis)
- 50% der Patienten mit RRMS entwickeln eine SPMS
- Ca. 40% der MS-Patienten insgesamt



Behandlungsschema der schubförmigen MS

Indikation		CIS ¹	RRMS ¹			SPMS ¹	
Verlaufsmodifizierende Therapie	(Hoch-) aktive Verlaufsform		1. Wahl » Alemtuzumab » Daclizumab-HYP » Fingolimod » Natalizumab Ocrelizumab	2. Wahl » Mitoxantron (» Cyclophosphamid) ⁴	3. Wahl » Experimentelle Verfahren	mit aufgesetzten Schüben	ohne aufgesetzte Schübe
	Milde / moderate Verlaufsform	» Glatirameracetat » Interferon-β 1a im » Interferon-β 1a sc » Interferon-β 1b sc	» Dimethylfumarat » Glatirameracetat » Interferon-β 1a im » Interferon-β 1a sc » Interferon-β 1b sc » PEG-IFN-β 1a sc » Teriflunomid (» Azathioprin) ² (» IVIg) ³ Ocrelizumab ???			» Interferon-β 1a sc » Interferon-β 1b sc » Mitoxantron (» Cyclophosphamid) ⁴	» Mitoxantron (» Cyclophosphamid) ⁴

Die MS SMART Studie

Multiple Sclerosis - Secondary Progressive Multi-Arm Randomisation Trial

Studienart:

Phase IIb, multicenter, doppelblind, Placebo kontrolliert, randomisiert, kontrolliert, mehrarmig

Studienteilnehmer:

440 Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose / EDSS 4.0-6.5

Studiendauer:

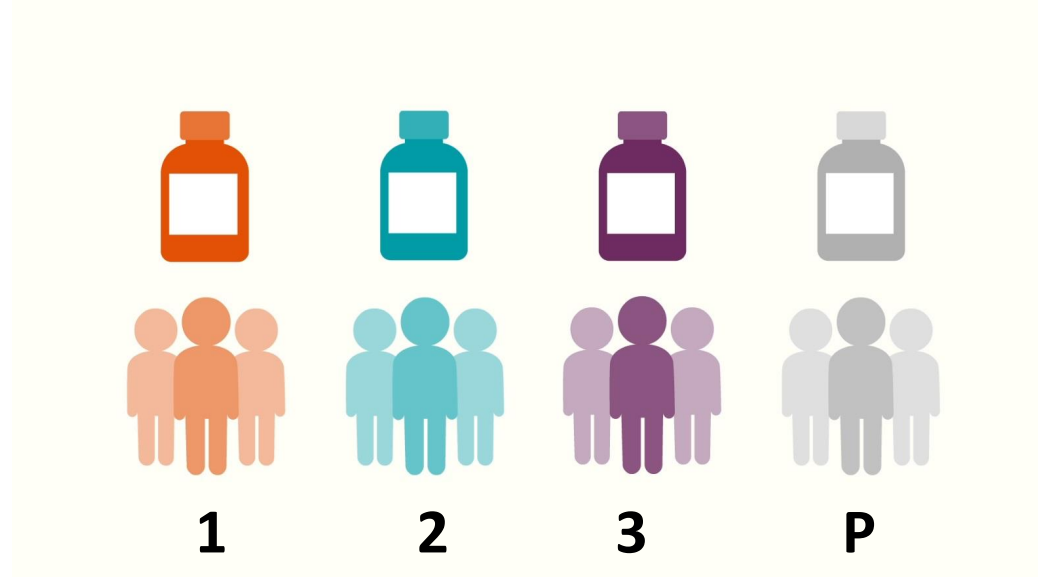
96 Wochen

Die MS SMART Studie

Multiple Sclerosis - Secondary Progressive Multi-Arm Randomisation Trial

1. Multi - Arm und Multi - Substanz Studie im Bereich MS





1 Amiloride 5 mg 2 x tägl. für 96 Wochen

2 Riluzole 50 mg 2 x tägl. für 96 Wochen

3 Fluoxetine 20 mg 2 x tägl. für 96 Wochen

P Placebo 2 x tägl. für 96 Wochen

Amiloride:

Blockierung Natriumkanals - zur Bluthochdruckbehandlung

Riluzole:

Blockierung eines Natriumkanals / schwächt Glutamatwirkung ab

Zur Behandlung der amyotrophen Lateralsklerose (ALS)

Fluoxetine:

selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

Behandlung der Depression

Was wurde untersucht?

MRI gemessene Veränderung des Hirnvolumens
bei Studienstart vs. Studienende
Studiensubstanz 1-3 vs. Placebo

Ergebnis

leider kein signifikanter Unterschied der Hirnvolumina der 3 Gruppen (Testsubstanzen) gegenüber Placebo

Neurofilamente

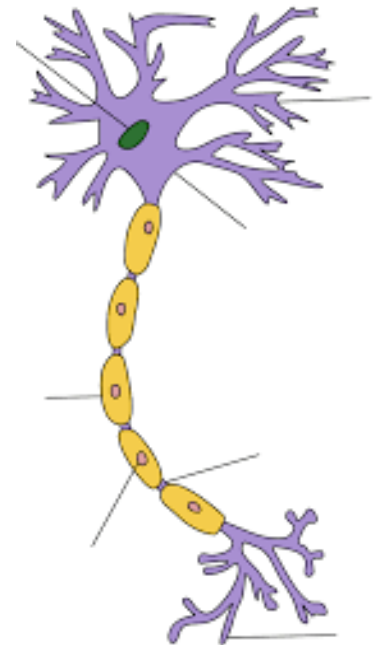
als Biomarker
des Krankheitsverlaufes und des
Therapieansprechens

Schäden im Nervensystem sind mit bildgebenden Verfahren (MRI) nachweisbar – aber teuer und aufwendig

Neurofilament Protein (NFL /Neurofilament Light Chain)

fadenförmiges Protein ausschließlich in Nervenzellen
eine Art Innenskelett in den langen Ausläufern (Axonen) der Nervenzellen

kann im Liquor und im Blut (sNFL) bestimmt werden



sNFL sind ein Marker für Nervenzellschäden

verglichen mit Gesunden sind bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen die Spiegel für sNFL erhöht (speziell bei MS)

sNFL korreliert mit MRI Daten zur Krankheitsaktivität

sNFL korreliert mit zukünftiger Krankheitsaktivität (MRI + klinisch)

sNFL sinkt während MS Basistherapie

Weitere Studien benötigt für Grenzwerte die eine Behandlungsänderung bedingen

Prognose des Krankheitsverlaufs

Early cortical pathology and early relapses predict the risk of developing secondary progressive MS

Antonio Scalfari et. al

Imperial College, London, UK; Biology Department (C.R.), University of Padua; University of Verona

Studienziel:

Zusammenhang mit frühen kortikalen Pathologien (Läsionen und Kortexverdünnung) und dem Risiko im Verlauf eine SPMS zu entwickeln

Studienpopulation:

Kohorte aus Verona / 219 RRMS Betroffene

Jährliche MRI und klinische Untersuchung

Early cortical pathology and early relapses predict the risk of developing secondary progressive MS

Antonio Scalfari et. al

Imperial College, London, UK; Biology Department (C.R.), University of Padua; University of Verona

Ergebnisse / Zusammenfassung

Schwere kortikale Mitbeteiligung in frühen Krankheitsstadien sind mit häufigeren Schubereignissen und einem grösserem Risiko eher eine SPMS zu entwickeln verbunden

Ein höheres Alter bei Krankheitsbeginn sind mit einem eher schlechteren Krankheitsverlauf verbunden

Kortikale Pathologien sind schon im Frühstadium der Erkrankung vorhanden

Therapieumstellung

ANSWERS MS – Studie

Umstellung von Natalizumab zu Alemtuzumab

Paul Gallagher et al. University of Glasgow, UK

79 Patienten von 13 Zentren in UK + Irland
davon für 51 Patienten 2 Jahres Verlaufsdaten

mittlere Umstellungszeit 115 Tage

während Umstellungszeit stieg die Schubrate (ARR) an
je länger Umstellungszeit um so stärker
(<3 Monate, 0.36 / 3 - 6 Monate, 0.5 / 6 - 9 Monate, 1.9)

Behinderung (EDSS) stieg ebenfalls, wenn die Umstellungszeit länger als 3 Monate war

Studie zur Umstellung von Fingolimod hin zu Alemtuzumab

Jessica Frau, University of Cagliari, Italien

77 Patienten aus Italien mit RRMS, welche eine Krankheitsprogression unter der Therapie mit Fingolimod hatten

mittlere Umstellungszeit 2.7 Monate
die Hälfte hatte wieder eine normalisierte
Lymphozytenanzahl vor dem Start mit Alemtuzumab




Schubrate (AAR) 0.60 während Fingolimodtherapie
Schubrate (AAR) 1.33 während Umstellungszeit
Schubrate (AAR) 0.20 während Alemtuzumabtherapie

Kann man im Alter mit der Basistherapie stoppen?


When To Stop Immunotherapy?
ECTRIMS 2018

John R. Corboy, MD
10/11/2018

The Rocky Mountain MS Center
At the University of Colorado

ECTRIMS
10 - 12 OCTOBER
2018
WORLD CONGRESS



A slide presentation with a red border. The main content is on a white background. The title 'When To Stop Immunotherapy?' is in bold black font, followed by 'ECTRIMS 2018'. Below that is the speaker's name 'John R. Corboy, MD' and the date '10/11/2018'. Further down is the affiliation 'The Rocky Mountain MS Center At the University of Colorado'. At the bottom of the white area are three logos: the University of Colorado, the Rocky Mountain MS Center, and UHealth. To the right of the white area is a small video inset showing a man in a suit speaking at a podium. The bottom of the slide is a red banner with the ECTRIMS 2018 logo and a white line-art graphic of a city skyline.

Mögliche Vorteile eines Stopps:

Weniger Nebenwirkungen

Weniger Belastungen durch die Therapie

Reduzierte Kosten

Mögliche Risiken eines Fortsetzen der Therapie:

Nebenwirkungen vielleicht Altersabhängig (PML / JCV , Krebs)

Begleiterkrankungen (Krebs, Diabetes, Bluthochdruck etc.)

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten

Was wissen wir:

Westeuropa und US 25 % der Bevölkerung über 55 Jahre

kaum kontrollierte Daten, keine randomisierten kontrollierte Studien

Beobachtungsstudien in jüngeren Pat. zeigen deutlich ein Wiederauftreten von Krankheitsaktivität (klinisch und im MRI)

Was wissen wir:

in älteren Patienten verläuft die Erkrankung zum Teil weniger stark entzündlich – Vergleich EU vs. NA INF β – 1b SPMS trail (Kappos et al Neurology 2004)

weniger Gd+ Läsionen im MRI bei älteren Pat. (Wolinski ACTRIMS 2016 Oratorio)

bei älteren Pat. (50+) wirken die MS Basistherapien weniger ausgeprägt, bezogen auf die Verhinderung von Behinderung

(Weidman et al Frontiers in Neurology 2017)

Was wissen wir:

Vergleich von Basistherapie bei „Stoppfern“ (485)

vs.

„Fortsetzern“ (854) aus der MS Base Datenbank:

Schubrate ähnlich für beide

25% Reduktion der Schübe pro 10 Jahre Zunahme des Alters

Behinderungszunahme deutlicher bei Stopp

Was wissen wir:

94% weniger Risiko von Schüben
in den Pat. die 45 + Jahre und in den 4 Jahren vor Stopp keine Schübe

gegenüber

45 + Jahre und Schübe in den 4 Jahren vor Stopp der Basistherapie

Wichtig !

In allen diesen Studien wurde die Basistherapie aus verschiedenen
Gründen gestoppt

(Unverträglichkeit, Schwangerschaft, unzureichende Wirksamkeit etc.)

aber nie

wegen eines stabilen Krankheitsverlaufes unter der Basistherapie

Können wir die Basistherapie bei Älteren stoppen?

die Studien- / Faktenlage lässt keine klare Empfehlung zu

dafür sprechen:

natürlicher Krankheitsverlauf

Subgruppenanalysen von Behandlungsstudien

Daten aus Kohortenstudien

aber:

kein klares Alter für den Stopp

vielleicht von Basistherapie abhängig welches Risiko bei Stopp für

Wiederauftreten von Krankheitsaktivität

Haben wir die richtigen Fragen gestellt (Kognition, Atrophie....) ? – Schübe repräsentieren nicht das ganze Bild

Vielen Dank

