Multiple Sklerose: Therapie im Alter

Der alternde Patient mit Multipler Sklerose (MS) weist in der Regel Komorbiditäten auf, welche zusätzlich zur MS-Therapie pharmakologisch behandelt werden müssen. Das beeinflusst den Transport, die Metabolisierung und die Elimination von Medikamenten. Deshalb und wegen der häufig vorhandenen medikamentösen Polytherapie verändert sich die Verstoffwechselung der MS-Therapeutika. Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse von randomisierten Studien (21) zeigt einen positiven Therapieeffekt der zugelassenen Medikamente bezüglich Behinderungsprogression bis zu einem mittleren Alter von 52 Jahren. Im Beitrag wird die Frage geklärt, ob die modulierende Therapie im Verlauf der Krankheit im Alter zu unterbrechen ist oder weitergeführt werden soll.

Chiara Zecca

Ursula Candrian

Claudio Gobbi

von Chiara Zecca[1, 2], Ursula Candrian[1] und Claudio Gobbi[1, 2]

Einführung

Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste chronisch entzündliche Krankheit des zentralen Nervensystems (ZNS). Sie betrifft zirka 2,5 Millionen Menschen weltweit mit einer Prävalenz von zirka 30,1/100 000 Einwohner (1). Schweizweit sind schätzungsweise zirka 12 000 Personen an MS erkrankt, dabei sind Frauen dreimal häufiger betroffen als Männer. Die Krankheit tritt überwiegend im jungen Alter, am häufigsten um die 30 Jahre auf und ist prävalent bei Kaukasiern. MS ist die häufigste nicht traumatische Ursache für Behinderung beim jungen Erwachsenen in Nordamerika und Europa (2). Nach der Diagnosestellung, die auf den revidierten Kriterien von McDonald 2017 basiert (3), wird in der Regel eine prophylaktische immunmodulierende Therapie begonnen. Ziel ist es, gegen das fehlgerichtete Immunsystem, welches die Krankheit charakterisiert, anzukämpfen oder es zurückzusetzen. Studiendaten belegen, dass, je früher eine Therapie eingeleitet wird, desto effektiver sich der Krankheitsverlauf beeinflussen lässt (4, 5).

Medikamentöse Behandlung

Die Therapieauswahl hängt von den Krankheitsmerkmalen ab: schubförmiger oder progressiver Verlauf, Dauer und Schwere der Krankheit (zahlreiche Läsionen in der Magnetresonanztomografie [MRI], viele aktive Läsionen, spinaler Befall usw.), Patienteneigenschaften wie Geschlecht, Alter, Kinderwunsch und Komorbiditäten. Zudem werden bestehende Therapien, Beruf und Reisegewohnheiten beachtet. Zurzeit verfügen wir in der Schweiz über 14 zur MS-Therapie zugelassene Medikamente.

Diese lassen sich in drei Kategorien einteilen:

- subkutan applizierbare Therapien (Interferon beta-1a und -1b und Glatirameracetat)
- orale Therapien (Dimethylfumarat, Teriflunomid, Fingolimod und Cladribin)
- intravenös applizierte monoklonale Antikörper (Alemtuzumab, Ocrelizumab und Natalizumab).

Zusätzlich ist noch das immer weniger gebräuchliche Chemotherapeutikum Mitoxanthron (2) zu erwähnen. Grundsätzlich verhalten sich die potenziellen Risiken der Therapie proportional zu deren Wirksamkeit. So sind die Risiken der subkutan applizierten Therapien klein, etwas höher bei den oralen Therapeutika und höher bei den monoklonalen Antikörpern und Mitoxanthron. Alle genannten Wirkstoffe sind in der Schweiz zur Therapie der schubförmigen MS zugelassen, Mitoxanthron und die monoklonalen Antikörper mit Limitierungen wegen des erhöhten Therapierisikos (6–8). Für die Therapien der progressiven Formen der MS stehen hingegen weit weniger Wirkstoffe zur Verfügung, diese sind Interferon beta-1b, Ocrelizumab und Mitoxanthron (7, 9, 10).

Die immunmodulierende Therapie sollte vor allem beim schubförmigen Verlauf die Behinderungsprogression hemmen oder verlangsamen. Die Therapie hat aber auch Nachteile wie die potenziellen Risiken des Wirkstoffes bei jeder Behandlung, die kurz- und langzeitigen Nebenwirkungen, die Kosten und die verminderte Akzeptanz vonseiten des Patienten im Laufe der Krankheit. Die Risiken des jeweiligen Wirkstoffs sind jedoch am wichtigsten. So kann zum Beispiel die Therapie mit

[1] Neurocenter of Southern Switzerland (NSI), Division of Neurology, Ospedale Civico, 6903 Lugano, Switzerland
[2] Faculty of biomedical Sciences, Università della Svizzera Italiana (USI), 6900 Lugano, Switzerland

Alemtuzumab das Risiko einer sekundären Thyroidautoimmunität erhöhen (11). Zusammengefasst erhöht sich grundsätzlich das Risiko von Komplikationen wie Infektionen oder Tumoren mit der Dauer der pharmakologischen Immunsuppression.

Die Therapie von Patienten mit schubförmiger MS kann vorwiegend auf zwei Arten angegangen werden: mit der sogenannten «therapeutischen Eskalation» oder der «therapeutischen Induktion». Bei der erstgenannten erhält der Patient zunächst eine Therapie mit geringerer Wirksamkeit, aber mit besserem Sicherheitsprofil. Bei ungenügender Wirksamkeit wird auf eine wirksamere, aber potenziell risikoreichere Therapie zweiter oder dritter Linie gewechselt. Bei der therapeutischen Induktion hingegen, welche in ausgewählten Fällen (z.B. bei ausgeprägter Krankheitsaktivität) angewendet wird, behandelt man schon bei Krankheitsbeginn mit einer Immunsuppression zweiter oder dritter Linie, um dann möglicherweise, je nach Verlauf, mit einem weniger wirksamen Molekül mit besserem Sicherheitsprofil weiterzutherapieren (therapeutische «De-Eskalation») (12).

MS im fortgeschrittenen Alter

Der alternde Patient weist in der Regel Komorbiditäten auf, welche zusätzlich zur MS-Therapie pharmakologisch behandelt werden müssen. Zudem sind die Nieren- und die Leberfunktion verändert, und der Serumproteingehalt ist verringert. Das beeinflusst den Transport, die Metabolisierung und die Elimination von Medikamenten. Deshalb und wegen der häufig vorhandenen medikamentösen Polytherapie verändert sich die Verstoffwechselung der MS-Therapeutika (13). Gleichzeitig verringert sich fortlaufend im ZNS wie auch in anderen Geweben die Fähigkeit zur Regeneration. Vor allem verringern sich das Remyelinisierungspotenzial und die neuronale Plastizität (13). Das Immunsystem des Patienten verändert sich aber auch qualitativ und quantitativ auf diversen Ebenen, was als Immunoseneszenz bezeichnet wird. Daher ist die Abwehr gegenüber Infekten und die Immunüberwachung reduziert und die Neigung zur Autoimmunität verringert (14). Die immunsuppressive Langzeittherapie der MS beim alternden Patienten führt im Allgemeinen neben einer beträchtlichen Kostengenerierung zu einer Risikoerhöhung (v.a. von Tumoren, Infektionen), welche durch die Immunoseneszenz potenziert werden kann.

Darüber hinaus manifestieren sich Veränderungen während des Krankheitsverlaufs. In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass sich die Zahl der Schübe mit zunehmender Krankheitsdauer verringert (15). Zudem gehen nach 15 bis 20 Jahren 20 bis 50 Prozent der schubförmigen Formen in sekundär progressive Formen über (16). Schliesslich gibt es Hinweise, dass die Behinderungsprogression nach Erreichen einer kritischen Schwelle der Behinderung (3,5 nach der EDSS-Skala nach Leray et al. [17]) bei allen Patienten gleich und von äusseren Faktoren unabhängig ist.

Diese klinischen Aspekte zeigen sich radiologisch im MRI als eine fortschreitende Reduktion von neuen akkumulierten entzündlichen Läsionen und als progressive Atrophie des zerebralen und spinalen Gewebes sowie als diffuse Schädigung der Mikrostrukturen bei Anwendung von nicht konventionellen RMN-Techniken (18, 19). Die anatomisch-pathologische Analyse dieser Gewebe zeigt eine generelle Reduktion der vorhandenen aktiven Entzündungszellen, und die Läsionen weisen chronischen Charakter auf (17). Kürzlich konnte eine fortschreitende Akkumulation der meningealen Lymphfollikel gezeigt werden. Diese bestehen aus lymphozytären autoreaktiven Aggregaten, welche sich im intrathekalen Kompartiment befinden und eine unterschwellige, andauernde Entzündung unterhalten (20).

Nicht zuletzt ist zu erwähnen, dass klinische Studien zur Medikamentenzulassung mit ein paar wenigen Ausnahmen an Patienten mit moderater Behinderung über eine Dauer von maximal 2 Jahren und bis zum Alter von 55 Jahren durchgeführt wurden. Die erhobenen Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit der MS-Medikamente bei fortgeschrittener Krankheitsdauer, höherem Alter und über längere Zeit sind daher sehr begrenzt. Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse von randomisierten Studien (21) zeigt einen positiven Therapieeffekt der zugelassenen Medikamente bezüglich Behinderungsprogression bis zu einem mittleren Alter von 52 Jahren. Auch die wenigen Studien, welche Patienten höheren Alters einschlossen, zum Beispiel die EXPAND-Studie (60 Jahre) (22), zeigen einen günstigeren Therapieeffekt bei jüngeren Patienten.

Therapieverhalten im fortgeschrittenen Alter

Zur Anpassung des Therapieverhaltens in fortgeschrittenem Alter liegen keine evidenzbasierten Richtlinien zu dieser klinischen Frage vor. In der kürzlich veröffentlichten Revision der Leitlinien zur MS-Therapie der American Academy of Neurology wird jedoch darauf hingewiesen, dass mit fortgeschrittenem Alter die Indikation zur Fortführung der Therapie regulär überprüft werden muss, auch wenn objektive Kriterien zur Entscheidungsfindung fehlen (23). In der Tat sind keine prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studien verfügbar, welche diese Thematik untersucht haben. Die einzig verfügbaren Daten stammen aus der Analyse von beobachtenden nationalen oder internationalen Patientenregistern, deren Aussage durch mögliche Selektionsbias eingeschränkt ist.

Kister et al. (24) untersuchten den klinischen Verlauf von 426 Personen mit MS mit einem mittleren Alter von 45 Jahren, welche die Therapie ersten Grades nach mindestens 5 Jahren ohne Schübe unterbrachen. Die Daten dieser Patienten, welche von einem globalen Register namens MS-Base stammten, wurden mit denjenigen von 852 Patienten mit denselben Charakteristiken verglichen, diese führten die Therapie jedoch fort. Während des darauffolgenden Verlaufs hatten beide Gruppen eine vergleichbare Anzahl von Schüben, die Patienten ohne Therapie hatten jedoch ein höheres Risiko der Behinderungsprogression (HR = 1,47; 95%-KI: 1,18–1,84; p = 0,001). Andere beobachtende retrospektive Studien identifizierten einige Faktoren, welche nach Unterbruch der Therapie mit einem höheren Schubrisiko assoziiert waren: Alter < 45 Jahre, Schübe in naher Vergangenheit, aktive Läsionen sichtbar im MRI, leichte bis mittlere Behinderung und Unterbruch von Therapien zweiter oder dritter Linie. Das Risiko einer Behinderungsprogression nach Therapieunterbruch hingegen stieg gemäss diesen Studien mit einem Alter > 45 Jahren und war höher bei progressiven Formen, längerer Krankheitsdauer und

mittlerem bis schwerem Behinderungsgrad (25, 26). Zusammengefasst zeigt sich ein kleineres Risiko von Schüben und/oder Behinderungsprogression nach Unterbruch der Therapie bei Patienten über 45 Jahre mit klinischer (ohne Schübe, ohne Behinderungsprogression seit mindestens 5 Jahren) und radiologischer (ohne aktive Läsionen im MRI) Stabilität mit einem mittleren Behinderungsgrad, welche eine Therapie ersten Grades erhielten.

Unter diesen Faktoren wurde in der retrospektiven Beobachtungsstudie von Hua et al. vor allem das fortgeschrittene Alter untersucht (27). Diese amerikanische Studie analysierte den klinischen Verlauf von 178 Patienten mit einem mittleren Alter von 65 Jahren, welche aus unterschiedlichen Gründen die Therapie nach einer Dauer von mindestens 2 Jahren unterbrochen hatten (49,6% Nebenwirkungen, 28,1% klinische Stabilität). Es handelte sich überwiegend um Patienten mit progressiven Formen (67,4%). Der klinische Verlauf schien günstig, da nur ein Schub registriert wurde, eine Minderheit der Patienten (10,7%) erneut eine Therapie begann und vor allem die Gehgeschwindigkeit im 25-Foot-Walk-Test stabil blieb oder sich in einigen Untergruppen sogar verbesserte. In diesem Kontext wies dies auf einen negativen Effekt der Nebenwirkungen von MS-Therapien hin. Was geschieht aber, wenn man die Therapie in der sekundären Krankheitsphase unterbricht? In einer kürzlich durchgeführten französischen Studie (28) mit 100 Patienten unterscheidet sich der Krankheitsverlauf von Patienten mit seit mindestens 2 Jahren sekundärer progressiver MS, welche eine Therapie ersten Grades unterbrochen haben, in den nachfolgenden 3 Jahren nicht von dem in den 3 Jahren vor Therapieunterbruch.

Um die Frage definitiv zu beantworten, ist aktuell die erste randomisierte Studie zu diesem Thema mit Patienten mit MS im Alter von über 55 Jahren geplant. Die Resultate dieser Studie werden im Jahr 2021 erwartet (29).

Schlussfolgerungen

Eine MS entwickelt sich zwischen zwei Extremen. Am Anfang ist sie klinisch charakterisiert durch Schübe, radiologisch durch entzündliche Läsionen und anatomopathologisch durch Läsionen, welche reich an aktiven entzündlichen Zellen sind. In dieser Phase spricht der Patient gut auf die zurzeit verfügbaren medikamentösen antiinflammatorischen Therapien an. Im Gegensatz dazu dominiert im fortgeschrittenen Stadium, in dem klinisch eine langsame Progression der neurologischen Defizite zu beobachten ist, radiologisch eine progressive Gewebeatrophie mit nur wenig neuen Läsionen und entzündlicher Aktivität. Anatomopathologisch beobachtet man eine Anhäufung meningealer Lymphfollikel, die Läsionen werden chronisch und inaktiv. In dieser Phase spricht der häufig polymorbide, mit mehreren Medikamenten behandelte Patient mit alterndem Immunsystem weniger auf die momentan verfügbaren medikamentösen Therapien zur Behandlung der MS an. Momentan verfügen wir über keine prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studien, welche uns wissenschaftliche Evidenz liefern, um zu entscheiden, ob die modulierende Therapie im Verlauf der Krankheit im Alter zu unterbrechen ist oder weitergeführt werden soll.

Es scheint jedoch aktuell vernünftig zu sein, die Indikation zum Fortführen der Therapie im Alter immer wieder zu überprüfen und einen Therapieunterbruch nur bei folgenden Patienten zu erwägen: Alter über 60 Jahre, mit seit mehr als 5 Jahren klinisch und radiologisch stabiler Krankheit (unabhängig vom Subtyp), unter einer Therapie erster Linie mit Nebenwirkungen, die die Lebensqualität bedeutend verschlechtern.

Korrespondenzadresse:
Prof. Claudio Gobbi
Neurocentro della Svizzera Italiana
Via tesserrete 46
6900 Lugano
E-Mail: Claudio.gobbi@eoc.ch

Merkpunkte:

- **Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste chronisch entzündliche Krankheit des zentralen Nervensystems mit einem Krankheitsgipfel um die 30 Jahre.**
- **Die Therapie der schubförmigen MS kann vorwiegend auf zwei Arten angegangen werden: mit der sogenannten «therapeutischen Eskalation» mit geringerer Wirksamkeit, aber mit besserem Sicherheitsprofil oder der «therapeutischen Induktion».**
- **Der alternde Patient weist in der Regel Komorbiditäten auf, welche zusätzlich zur MS-Therapie pharmakologisch behandelt werden müssen.**
- **Deshalb und wegen der häufig vorhandenen medikamentösen Polytherapie verändert sich die Verstoffwechselung der MS-Therapeutika.**
- **Momentan fehlt die wissenschaftliche Evidenz, um zu entscheiden, ob die modulierende Therapie im Verlauf der Krankheit im Alter zu unterbrechen ist oder weitergeführt werden soll.**

Literatur:

1. GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2019; 18(3): 269–285.
2. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA et al.: Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2018; 378(2): 169–180.
3. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F: Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol 2018; 17(2): 162–173.
4. Kavaliunas A, Manouchehrinia A, Stawiarz L et al.: Importance of early treatment initiation in the clinical course of multiple sclerosis. Mult Scler 2017; 23(9): 1233–1240.
5. Ramanujam R, Agholme J, Hedström AK et al.: Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. JAMA 2019; 321(2): 175–187.
6. https: //compendium.ch/prod/tysabri-inf-konz-300-mg-15ml/de, accessed the 05.03.2019.
7. https: //compendium.ch/prod/ocrevus-inf-konz-300-mg-10ml/de, accessed the 05.03.2019.
8. https: //compendium.ch/prod/lemtrada-inf-konz-12-mg/de, accessed the 05.03.2019.
9. https: //compendium.ch/prod/betaferon-trockensub-c-solv/de, accessed the 05.03.2019.
10. https: //compendium.ch/prod/novantron-inj-los-20-mg-10ml/de, accessed the 05.03.2019.
11. Hartung HP, Aktas O, Boyko AN: Alemtuzumab: A new therapy for active relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler 2015; 21(1): 22–34.
12. Freedman MS: Induction vs. escalation of therapy for relapsing multiple sclerosis: the evidence. Neurol Sci 2008 Sep; 29 Suppl 2: S250–252.
13. Awad A, Stüve O: Multiple sclerosis in the elderly patient. Drugs Aging 2010; 1; 27(4): 283–294.
14. Kister I: Disease-modifying therapies can be safely discontinued in an individual with stable relapsing-remitting MS – YES. Mult Scler 2017; 23(9): 1188–1190.
15. Tremlett H, Zhao Y, Joseph J, Devonshire V et al.: Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 79(12): 1368–1374.
16. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P: Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. N Engl J Med 2000; 343(20): 1430–1438.
17. Leray E, Yaouanq J, Le Page E et al.: Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. Brain 2010; 133(Pt 7): 1900–1913.
18. Tortorella C, Bellacosa A, Paolicelli D et al.: Age-related gadolinium-enhancement of MRI brain lesions in multiple sclerosis. J Neurol Sci 2005; 239(1): 95–99.
19. Louapre C: Conventional and advanced MRI in multiple sclerosis. Rev Neurol (Paris) 2018; 174(6): 391–397.
20. Uccelli A, Aloisi F, Pistoia V: Unveiling the enigma of the CNS as a B-cell fostering environment. Trends Immunol 2005; 26(5): 254–259.
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.
22. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC et al.: Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. Lancet 2018; 391(10127): 1263–1273.
23. Rae-Grant A, Day GS1, Marrie RA et al.: Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2018; 90(17): 777–788.
24. 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): 1133–1137.
25. 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: 72–76.
26. 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): 1241–1248.
27. Hua LH, Fan TH, Conway D et al.: Discontinuation of disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis over age 60. Mult Scler 2018 Volume: 25 issue: 5, page(s): 699–708.
28. Bonenfant J, Bajeux E, Deburghgraeve V et al.: Can we stop immunomodulatory treatments in secondary progressive multiple sclerosis? Eur J Neurol 2017; 24(2): 237–244.
29. https: //www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=DISCOMS&cntry=&state=&city=&dist=, accessed the 05.03.2019.