

# IMMUNSENESENZ UND DEREN BEDEUTUNG FÜR DIE THERAPIE DER MULTIPLEN SKLEROSE IM ALTER

---

**Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Sven Meuth**

Klinik für Neurologie,  
Universitätsklinikum Düsseldorf

## 1 EINLEITUNG

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine demyelinisierende, autoimmun vermittelte Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Die höchste Prävalenz der MS ist insbesondere in Regionen mit hohem Einkommen wie Nordamerika und Westeuropa zu finden. So waren im Jahr 2016 in Nordamerika 164,6 pro 100.000 Einwohner und in Westeuropa 127,0 pro 100.000 Einwohner von der Erkrankung betroffen [GBD 2019]. Verschiedene Studien beobachteten in den letzten Jahrzehnten weltweit einen Anstieg der Prävalenz sowie des Alters der Menschen, die von MS betroffen sind [Barnett et al. 2003, Daltrozzo et al. 2018, GBD 2019, Marrie et al. 2010b, Minden et al. 2004, Solaro et al. 2015]. Als Gründe für diese Zunahme werden eine längere Lebenserwartung der Bevölkerung, wirksame krankheitsmodifizierende Therapien (*Disease-Modifying Therapies*, DMT) zur Behandlung der MS sowie bessere diagnostische Methoden und deren vermehrter Einsatz genannt [Vaughn et al. 2019]. Durch das steigende Alter der MS-Population ergeben sich einige Herausforderungen im Praxisalltag. So erhöht sich mit zunehmendem Alter bei Personen mit MS sowohl die Last der alters- als auch der MS-bedingten Komorbiditäten, was sich wiederum negativ auf den Krankheitsverlauf sowie die Lebenserwartung auswirken kann

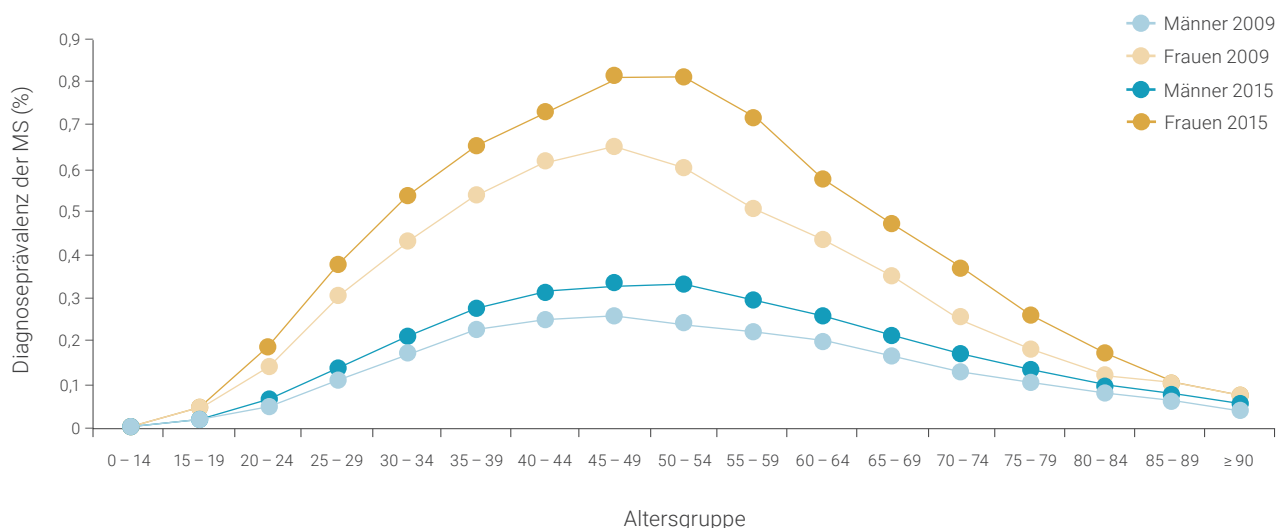
[Murtonen et al. 2018]. Zudem ergeben sich im Praxisalltag Fragen bezüglich der medikamentösen Behandlungsstrategien. Aufgrund der längeren Lebenserwartung gewinnt die Immunseneszenz – der Alterungsprozess des Immunsystems – und deren Einfluss auf die MS-Therapie an Relevanz. So stellt sich die Frage, ob ältere Personen mit MS aufgrund der reduzierten Funktion des Immunsystems im Alter keine bzw. eine reduzierte DMT benötigen. Mit dem Alter steigt auch der Anteil an Erkrankten mit progredienten Krankheitsverläufen. Aktuelle Therapien sind jedoch hauptsächlich bei den schubförmigen Verlaufsformen wirksam. Auch wird die MS häufiger in späten Lebensphasen diagnostiziert. Es gibt jedoch ungenügende Evidenz bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit von DMT bei dieser Population. Darüber hinaus sollte auch die Relevanz der negativen Auswirkungen einer langjährigen immunsuppressiven Therapie im Alter, wie z. B. das Infektions- und Krebsrisiko, bedacht werden [Pawlitzki und Meuth 2020].

Ziel der CME ist es, Ihnen einen Überblick zur Rolle des Alters beim Management der MS zu geben. Dabei werden die Epidemiologie, der Krankheitsverlauf, die Immunseneszenz und aktuelle Therapiestrategien aus verschiedenen Perspektiven näher beleuchtet.

## 2 EPIDEMIOLOGIE DER MS IM ALTER

Heutzutage ist die Lebenserwartung von Patienten mit MS im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung kaum reduziert. Aktuelle Schätzungen gehen von einer um sechs bis sieben Jahre verringerten Lebenserwartung aus [Kingwell et al. 2012b, Lunde et al. 2017]. Dies spiegelt sich auch in der aktuellen Prävalenz wider. So ist ein Anstieg der Prävalenz über alle Altersgruppen hinweg, jedoch insbesondere in hohen Altersgruppen, zu verzeichnen. In einer australischen Studie wurde über einen Zeitraum von 35 Jahren ein stetiger Anstieg der Prävalenz von < 20 pro 100.000 Einwohner auf 60 pro 100.000 Einwohner beobachtet [Barnett et al. 2003]. In Kanada waren im Jahr 1984 nur 32,6 pro 100.000 Einwohner von einer MS betroffen. 22 Jahre später im Jahr 2006 lag die Prävalenz bei 226,7 pro 100.000 Einwohner [Marrie et al. 2010b]. Auch in Deutschland stieg die MS-Häufigkeit an. So wurde z. B. eine Zunahme der Diagnose-Prävalenz im Zeitraum

von 2009 bis 2015 in allen Altersklassen verzeichnet (Abbildung 1). Im Jahr 2009 wies die Altersgruppe 45 – 49 Jahre die höchste Diagnose-Prävalenz auf, wohingegen dies im Jahr 2015 auf die Altersgruppen 45 – 49 Jahre und 50 – 54 Jahre zutraf [Hohlsteige et al. 2017]. Auch auf lokaler Ebene, in Bayern, konnte im Zeitraum von 2006 – 2015 ein deutlicher Anstieg der Prävalenz von 171 auf 227 pro 100.000 Einwohner beobachtet werden [Daltrozzo et al. 2018]. Der Anstieg der Prävalenz machte sich auch insbesondere in den höheren Altersklassen bemerkbar. So waren z. B. im Jahr 2004 in den USA gemäß des MS-Registers etwa 14 % der an MS Erkrankten über 65 Jahre alt [Minden et al. 2004]. In Italien traf dies im Jahr 2015 auf etwa 18 % der Betroffenen zu [Solaro et al. 2015]. Zudem gehen Schätzungen davon aus, dass dieser Anteil in den nächsten Jahren weiter steigen wird [Daltrozzo et al. 2018].



**Abbildung 1:** Diagnoseprävalenz der MS nach Alter und Geschlecht; modifiziert nach [Hohlsteige et al. 2017].

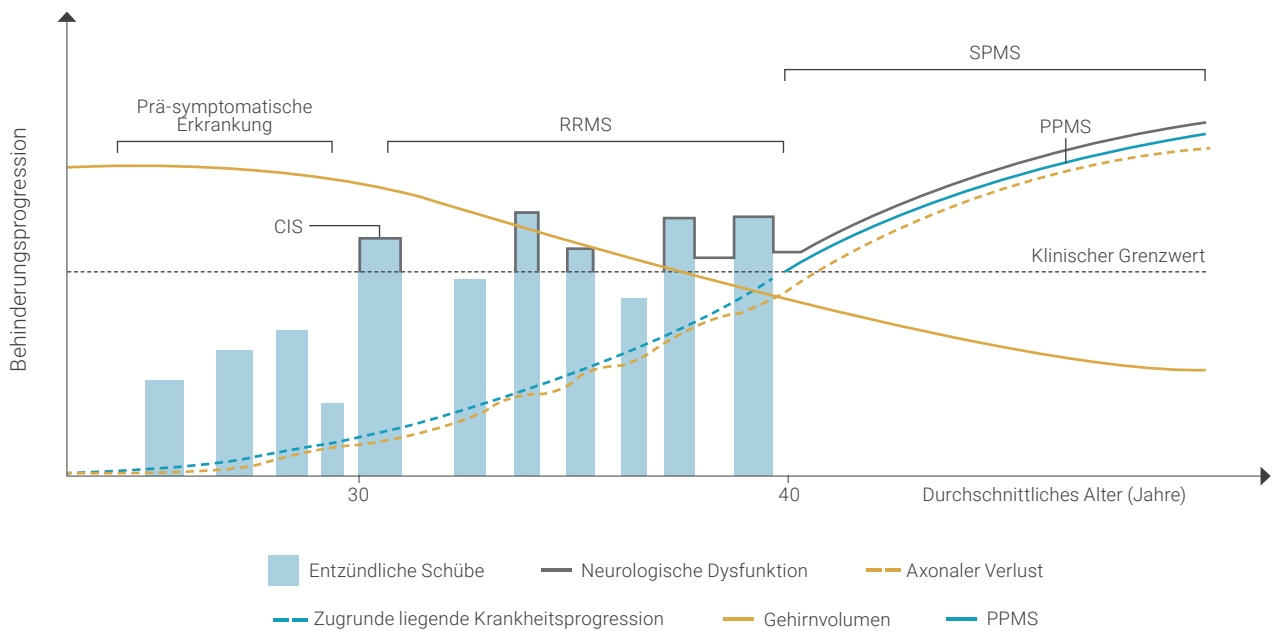
Auch in den letzten Jahrzehnten ist ein Anstieg der MS-Erstdiagnosen bei Personen mit einem Alter von über 50 Jahren (*Late-Onset MS*, LOMS) zu beobachten, wie z. B. eine aktuelle dänische Studie verdeutlicht. So stieg die Inzidenz der MS bei Menschen, die bei Erstdiagnose älter als 50 Jahre waren, zwischen den Untersuchungszeiträumen 1950 – 1959 und 2000 – 2009 bei Frauen um den Faktor 4,30 und bei Männern um den Faktor

2,72 an [Koch-Henriksen et al. 2018]. Insgesamt entfallen heutzutage bis zu 5 % aller MS-Erstdiagnosen auf diese Patientenpopulation [Naseri et al. 2021, Polliack et al. 2001, Tremlett und Devonshire 2006]. Die klinischen Symptome bei Beginn der LOMS sind meist mit denen der jüngeren Patienten vergleichbar, jedoch schreitet die Erkrankung schneller voran und eine primär-progrediente Verlaufsform tritt häufiger auf [Polliack et al. 2001].

### 3 KRANKHEITSVERLAUF

Die Symptomatik und der Krankheitsverlauf der MS sind heterogen, werden jedoch basierend auf klinischen Charakteristika in vier Entitäten eingeteilt – das klinisch isolierte Syndrom (*Clinically Isolated Syndrome*, CIS), die schubförmig remittierende MS (*Relapsing-Remitting MS*, RRMS), die sekundär progrediente MS (SPMS) sowie die primär progrediente MS (PPMS). Die RRMS zählt mit Abstand zur häufigsten Form der Erkrankung. Das CIS beschreibt eine initiale, neurologische Funktionsstörung mit demyelinisierender Schädigung und ist oft die erste Manifestation der MS

(Abbildung 2). Nach Abklingen der Symptome können erneut Schübe auftreten, was charakteristisch für die RRMS ist. Im weiteren Verlauf geht die RRMS häufig in eine SPMS über, bei der die Behinderungsprogression kontinuierlich voranschreitet. Die PPMS tritt im Vergleich zur RRMS eher selten auf. Bei dieser Form der MS schreitet die Erkrankung von Beginn an progressiv ohne die klassischen Schübe der RRMS voran. Bei allen Verlaufsformen kommt es langfristig zu einem Anstieg der Behinderungsprogression, die von einer Hirnatrophie begleitet wird [Dendrou et al. 2015].



CIS: klinisch isoliertes Syndrom; PPMS: primär progrediente Multiple Sklerose; RRMS: schubförmig remittierende Multiple Sklerose; SPMS: sekundär progrediente Multiple Sklerose

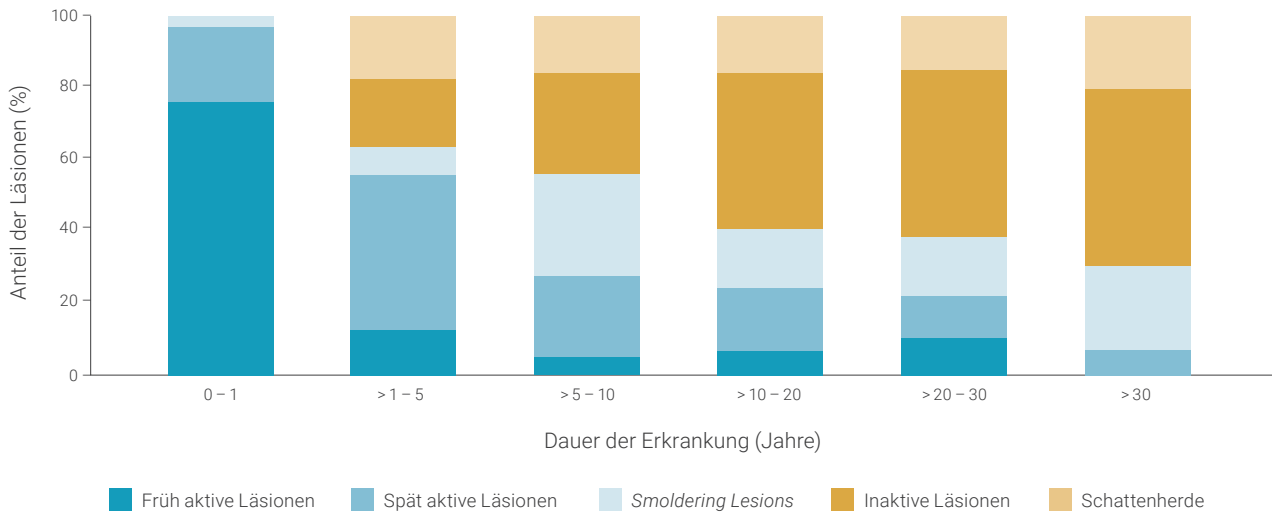
Abbildung 2: Krankheitsverlauf der verschiedenen MS-Formen über die Zeit; modifiziert nach [Dendrou et al. 2015].

Zu Beginn ist das Entzündungsgeschehen vermehrt durch akute fokale Inflammation geprägt. Im späteren Verlauf verschiebt es sich hin zu einer chronischen Entzündungsaktivität, die mit einem degenerativen Gewebeverlust einhergeht. Dies wird am zeitlichen Auftreten der verschiedenen Läsions-Subtypen deutlich (Abbildung 3). So liegen im ersten Jahr der Erkrankung hauptsächlich aktive Läsionen vor, die durch eine dichte Infiltration von Makrophagen und das

Vorhandensein von Myelin-Degradationsprodukten charakterisiert sind. Im Verlauf gehen diese zurück und inaktive Läsionen sowie remyelinisierte Läsionen, sog. Schattenherde (*Shadow Lesions*), nehmen zu. Auch der Anteil an sich langsam vergrößernden Läsionen (*Smoldering Lesions*), die ein Zeichen für chronische Inflammation darstellen und häufiger bei progressiven Verlaufsformen zu finden sind, steigt im zeitlichen Verlauf an [Frischer et al. 2015]. Diese

Läsionen weisen eine scharfe Begrenzung und ein hypozelluläres Zentrum auf, das sich durch eine vollständige Demyelinisierung und einen wesentlichen Verlust an Axonen und Oligodendrozyten auszeichnet. Am Außenrand finden sich einzelne Makrophagen, die das Wachstum der *Smoldering Lesions* und somit

auch die Schädigung des Gehirns vorantreiben [Filippi et al. 2018, Frischer et al. 2015, Popescu et al. 2013]. Nach 30-jähriger Erkrankung sind fast keine aktiven Läsionen mehr detektierbar. Zu diesem Zeitpunkt sind insbesondere inaktive Schattenherde und *Smoldering Lesions* vorherrschend [Frischer et al. 2015].



**Abbildung 3:** Anteil der Läsionstypen in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer; modifiziert nach [Frischer et al. 2015].

Auch das Alter der Patienten bei Beginn der MS beeinflusst die Ausprägung der Erkrankung. Patienten mit jüngerem Alter bei Beginn der RRMS zeigten eher einen inflammatorischen Phänotyp mit höherer Schubfrequenz vor der Progression zur SPMS. Patienten mit späterem Beginn der RRMS weisen hingegen eine kürzere RRMS-Phase mit weniger Schüben auf, bevor die MS voranschreitet. So hatten Patienten mit einem mittleren Alter von 27,4 Jahren, 31,0 Jahren bzw. 32,8 Jahren bei Beginn der RRMS vier oder mehr, zwei bis drei bzw. einen Schub vor der Progression zur SPMS [Scalfari et al. 2016]. Neben dem Alter bei der MS-Diagnose können ebenfalls altersbedingte Komorbiditäten, wie z. B. kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes

mellitus, aber auch MS-bedingte Komorbiditäten, wie z. B. Depressionen, den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen [Magyari und Sorensen 2020]. So zeigte eine Studie, dass MS-Patienten mit kardiovaskulären Komorbiditäten bei Diagnose ein 1,5-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer frühzeitigen Gehbehinderung und für den Gebrauch einer Gehhilfe haben [Marrie et al. 2010a], und auch die Schubrate ist bei Patienten mit drei oder mehr Komorbiditäten im Vergleich zu Patienten ohne Komorbiditäten erhöht [Kowalec et al. 2017]. Darüber hinaus steigt mit dem Vorhandensein von Komorbiditäten ebenfalls das Mortalitätsrisiko der Betroffenen an [Murtonen et al. 2018, Thormann et al. 2017].

## 4 PATHOPHYSIOLOGIE DER MS

Die neurodegenerativen Prozesse bei der MS werden durch eine autoimmunbasierte Fehlregulation des Immunsystems vorangetrieben. Die genaue Ursache ist bisher noch nicht abschließend geklärt. Es werden ein ZNS-extrinsisches und ein ZNS-intrinsisches Modell diskutiert. Bei Ersterem geht man davon aus, dass autoreaktive B- und T-Zellen, die fälschlicherweise bei der Kontrolle der Selbsttoleranz nicht aussortiert wurden, durch molekulare Mimikry (Fremdprotein, das einem Eigenprotein ähnelt) aktiviert werden und in der Folge das ZNS infiltrieren. Das alternative Modell diskutiert als Ursache ZNS-intrinsische Ereignisse, wie z. B. eine Virusinfektion, die eine Entzündung im ZNS auslöst. Nachfolgend wandern Immunzellen in das ZNS ein und initiieren die MS-typischen neurodegenerativen Prozesse. Des Weiteren werden sowohl genetische als auch Umweltfaktoren als potenzielle Einflussfaktoren für die Entstehung der MS diskutiert [Dendrou et al. 2015].

Unabhängig von der Ursache spielen die T- und B-Zellen des erworbenen Immunsystems sowie die ZNS-ansässige Mikroglia (makrophagenähnliche Zellen des angeborenen Immunsystems) eine zentrale Rolle bei den neurodegenerativen Prozessen der MS. In der initialen Erkrankungsphase, die von wiederkehrenden Schüben geprägt ist, wandern aktivierte autoreaktive T- und B-Zellen über die Blutgefäße der Blut-Hirn-Schranke, den Subarachnoidalraum und den *Plexus choroideus* in das ZNS-Parenchym ein. Dort werden T-Zellen über Antigen-präsentierende Zellen, wie z. B. B-Zellen, Makrophagen, dendritische Zellen und Mikroglia, aktiviert. Insbesondere CD4-positive T-Zellen des Typs 1 und 17 und CD8-positive T-Zellen sind vermehrt im ZNS von Patienten mit MS zu finden und scheinen eine zentrale Funktion

zu haben. Ins ZNS eingewanderte B-Zellen produzieren hingegen Antikörper, die gegen körpereigene Strukturen gerichtet sein können, oder können über die Sekretion von proinflammatorischen Mediatoren wiederum aktivierte T-Zellen und myeloide Zellen in das ZNS rekrutieren. Es wird angenommen, dass insbesondere Zellen des erworbenen Immunsystems, wie die eingewanderten T- und B-Zellen, zusammen mit den aktivierten Mikroglia u. a. über die Sekretion von proinflammatorischen Mediatoren und Antikörpern zur Beeinträchtigung von Myelin-produzierenden Oligodendrozyten führen und somit zur Demyelinisierung und zur Ausbildung anhaltender axonaler Schäden beitragen [Dendrou et al. 2015, Filippi et al. 2018].

Schreitet die Erkrankung zu einer progressiven MS-Form voran, wird die Entzündung und der damit verbundene neurodegenerative Prozess durch andere pathophysiologische Mechanismen vorangetrieben. Mit dem Rückgang der Schübe wandern nur noch vereinzelt periphere Immunzellen in das ZNS ein. Trotzdem schreiten die chronische ZNS-Inflammation sowie die neurodegenerative Schädigung voran. Es wird vermutet, dass dies durch verschiedene Prozesse gefördert wird. ZNS-ansässige Immunzellen des angeborenen Immunsystems, wie z. B. die aktivierte Mikroglia, und Lymphfollikel-ähnliche Strukturen, die durch meningeale Immunzellinfiltrate gebildet werden, spielen bei der Ausbildung einer entzündungsfördernden Umgebung eine Rolle. Infolge der anhaltenden chronischen Entzündung werden die Demyelinisierung und der Verlust Myelin-produzierender Oligodendrozyten sowie die axonale Schädigung im ZNS weiter vorangetrieben [Dendrou et al. 2015, Filippi et al. 2018].

## 5 IMMUNSENESZENZ

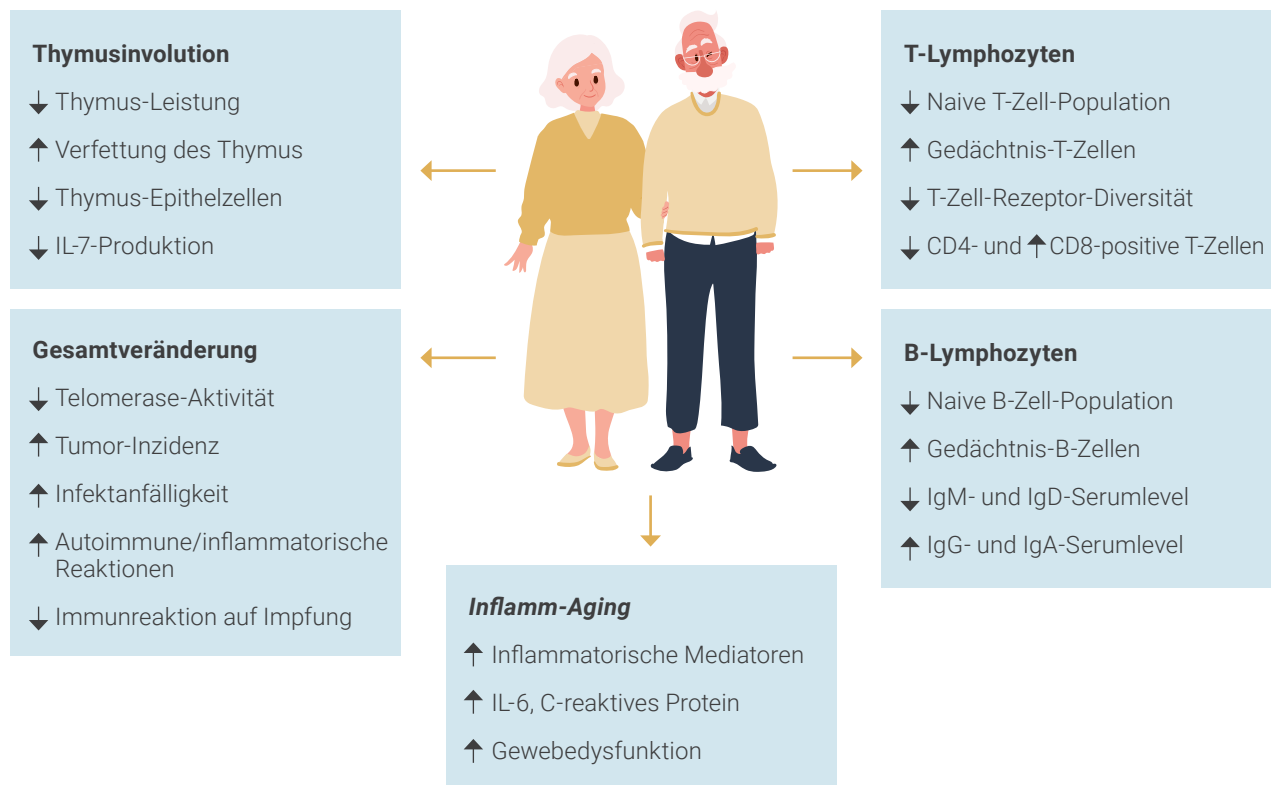
Die Immunseneszenz beschreibt den Alterungsprozess des Immunsystems, der bei den Betroffenen zu einer eingeschränkten Immunantwort führt. Es wird davon ausgegangen, dass die Immunseneszenz sowohl zur höheren Infektanfälligkeit von Älteren als auch zur Entwicklung typischer im Alter auftretender Erkrankungen (Tumoren, kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus) sowie zu einer reduzierten Immunantwort bei Impfungen beiträgt. Die Immunseneszenz beeinflusst die angeborene wie auch die erworbene Immunität. Besonders vom Alterungsprozess betroffen sind jedoch die zelluläre (T-Zell-vermittelte) und humorale (B-Zell-vermittelte) Immunantwort, die eine Immunität gegenüber neuen, unbekanntem Antigenen generieren (Abbildung 4). So können im Alter für den Körper fremde Antigene eine weniger starke Immunantwort auslösen. Mit höherem Alter nimmt die Anzahl der naiven T-Zellen ab, die für die Immunantwort auf fremde Antigene benötigt werden. Zum einen werden naive T-Zellen im Lauf des Lebens aufgebraucht und zum anderen bilden sich T-Zell-produzierende lymphatische Organe physiologisch zurück [Aiello et al. 2019]. Beim Thymus ist dieser Prozess durch eine Atrophie mit Austausch des Thymusgewebes durch Fettgewebe charakterisiert (Thymusinvolution). Dabei spielt insbesondere der Anstieg von Sexualhormonen in der Pubertät und die Reduktion von Interleukin-(IL-)7, einem hämatopoetischen Wachstumsfaktor, eine Rolle [Jiang et al. 2005]. Insbesondere ab dem 40. – 50. Lebensjahr lässt sich eine starke Reduktion der Produktion naiver T-Zellen feststellen [Goronzy et al. 2007]. Gleichzeitig lässt sich dadurch mit steigendem Alter ein relativer Anstieg der Gedächtnis-T-Zellen, insbesondere CD8-positiver, beobachten. Diesen Gedächtniszellen fehlt das kostimulierende Oberflächenantigen CD28 [Aiello et al. 2019]. Die CD28-Negativität wird als Biomarker für das Vorliegen von Immunseneszenz angesehen und der Verlust dieses Antigens ist bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen berichtet worden [Strioga et al. 2011]. Neben den T-Zellen sind auch B-Zellen vom Alterungsprozess betroffen. Auch hier verändert sich das Verhältnis von naiven und

Gedächtnis-B-Zellen. Dies geht mit einem Wechsel der vorherrschenden Immunglobulin-(Ig-)Subtypen von IgD und IgM (produziert durch B-Plasmazellen) zu IgG und IgA (produziert durch Gedächtnis-B-Zellen) einher [Aiello et al. 2019]. Darüber hinaus ist eine chronische niedriggradige Inflammation, das sogenannte *Inflamm-Aging*, ein typisches Charakteristikum der Immunseneszenz. Auslöser hierfür sind vermutlich eine dauerhafte Exposition mit infektiösen Antigenen sowie die von seneszenten Immunzellen gebildete proinflammatorische Umgebung, die langfristig zu weiteren Gewebeschädigungen führen kann [Vaughn et al. 2019].

Nicht nur das Alter, sondern auch die MS selbst hat einen Einfluss auf den Alterungsprozess des Immunsystems. Generell geht man davon aus, dass eine dauerhafte Entzündungsaktivität, wie sie bei Autoimmunerkrankungen vorliegt, zu einer verstärkten Immunseneszenz führt. Dabei lassen chronische inflammatorische Prozesse Immunzellen schneller altern und es kommt zu einem verfrühten *Inflamm-Aging*. Da verschiedene altersbedingte Komorbiditäten und Erkrankungen mit dem Alterungsprozess des Immunsystems assoziiert sind, ist es nicht verwunderlich, dass Patienten mit MS häufiger als die Allgemeinbevölkerung von diesen betroffen sind [Vaughn et al. 2019]. So haben die Betroffenen ein bis zu vierfach erhöhtes Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen und das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls [Capkun et al. 2015]. Diese Erkenntnisse werden durch immunologische Daten gestützt. Patienten mit RRMS weisen eine reduzierte Anzahl naiver T-Zellen im Vergleich zu gleichaltrigen Gesunden auf, die vermutlich durch eine verfrühte Thymusinvolution bedingt ist [Duszczyszyn et al. 2010]. Des Weiteren wurden seneszente CD4-positive/CD28-negative T-Zellen in MS-Läsionen nachgewiesen, deren erhöhte Zytotoxizität zur Zerstörung des ZNS beiträgt [Broux et al. 2012]. So scheint sich die Immunseneszenz nicht nur auf die Funktion des Immunsystems auszuwirken, sondern auch auf die neurodegenerativen Prozesse bei der MS.

Da das immunologische Alter nicht immer mit dem chronologischen Alter übereinstimmt, wäre ein Biomarker zur Bestimmung des immunologischen Alters für den klinischen Alltag wünschenswert. Mithilfe

des Biomarkers könnte das biologische Alter der Betroffenen bestimmt werden, was wiederum ein Hilfsmittel bei der Wahl der optimalen individuellen Therapie sein könnte.



Ig: Immunglobulin; IL: Interleukin

© Freepik

**Abbildung 4:** Immunseneszenz – Überblick zu den Veränderungen des Immunsystems im Alter; modifiziert nach [Aiello et al. 2019].

## 6 THERAPIE DER MS

### 6.1 ZUGELASSENE DMT ZUR BEHANDLUNG DER MS

Zur Therapie der MS sind je nach MS-Form und Krankheitsschwere verschiedene DMT zugelassen. DMT können die MS nicht heilen, jedoch ihren Krankheitsverlauf modifizieren und das Fortschreiten verlangsamen.

Ein Überblick zu den Therapieempfehlungen und den Einsatzmöglichkeiten der DMT gemäß der aktuellen S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und des Positionspapiers der Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG) sind in Tabelle 1 zusammengefasst [Hemmer et al. 2021, MSTKG 2021].

**Tabelle 1:** Überblick zu den Therapieoptionen bei MS gemäß den Empfehlungen der aktuellen S2k-Leitlinie der DGN und des Positionspapiers der MSTKG; modifiziert nach [Fachinfo-Service 2021, Hemmer et al. 2021, MSTKG 2021].

Wirkstoff	Wirkstoffklasse	Einsatz gemäß Empfehlung der S2k-Leitlinie der DGN	Einsatz gemäß Empfehlung der MSTKG
<b>RRMS</b>			
Dimethylfumarat, p.o.	Immunmodulator	Milde/moderate Verläufe <sup>1</sup>	Milde/moderate Verläufe
Interferon beta-1a, i.m.	Immunmodulator, Zytokin	Milde/moderate Verläufe <sup>1</sup>	Milde/moderate Verläufe
Interferon beta-1a, s.c.	Immunmodulator, Zytokin	Milde/moderate Verläufe <sup>1</sup>	Milde/moderate Verläufe
Interferon beta-1b, s.c.	Immunmodulator, Zytokin	Milde/moderate Verläufe <sup>1</sup>	Milde/moderate Verläufe
Peg-Interferon beta-1a, s.c. oder i.m.	Immunmodulator, Zytokin	Milde/moderate Verläufe <sup>1</sup>	Milde/moderate Verläufe
Glatirameracetat, p.o.	Immunmodulator	Milde/moderate Verläufe <sup>1</sup>	Milde/moderate Verläufe
Teriflunomid, p.o.	Immunmodulator mit entzündungshemmenden Eigenschaften	Milde/moderate Verläufe <sup>1</sup>	Milde/moderate Verläufe
Cladribin, p.o.	Nukleosid-Analogon	(Hoch-)aktive Verläufe <sup>2</sup>	(Hoch-)aktive Verläufe
Fingolimod, p.o.	S1P-Rezeptormodulator	(Hoch-)aktive Verläufe <sup>2</sup>	(Hoch-)aktive Verläufe
Ozanimod, p.o.	S1P-Rezeptormodulator	(Hoch-)aktive Verläufe <sup>2</sup>	(Hoch-)aktive Verläufe
Ponesimod, p.o.	S1P-Rezeptormodulator	– <sup>4</sup>	(Hoch-)aktive Verläufe
Alemtuzumab, i.v.	Anti-CD52-Antikörper	(Hoch-)aktive Verläufe <sup>3</sup>	(Hoch-)aktive Verläufe
Natalizumab, i.v.	Anti-α4-Integrin-Antikörper	(Hoch-)aktive Verläufe <sup>3</sup>	(Hoch-)aktive Verläufe
Ocrelizumab, i.v.	Anti-CD20-Antikörper	(Hoch-)aktive Verläufe <sup>3</sup>	(Hoch-)aktive Verläufe
Rituximab, i.v. <sup>5</sup>	Anti-CD20-Antikörper	(Hoch-)aktive Verläufe <sup>3</sup>	–
<b>SPMS</b>			
Cladribin	Nukleosid-Analogon	Aktive SPMS	Mit Schüben
Interferon beta-1a, s.c./i.m.	Immunmodulator, Zytokin	Aktive SPMS	–
Interferon beta-1b, s.c.	Immunmodulator, Zytokin	Aktive SPMS	Mit Schüben
Ocrelizumab, i.v. <sup>5</sup>	Anti-CD20-Antikörper	Aktive SPMS	Mit Schüben
Rituximab, i.v. <sup>5</sup>	Anti-CD20-Antikörper	Aktive SPMS	–
Siponimod, p.o.	S1P-Rezeptormodulator	Aktive SPMS (ohne Schübe, aber mit MRT-Aktivität)	Ohne Schübe, aber mit MRT-Aktivität
Ponesimod, p.o.	S1P-Rezeptormodulator	– <sup>4</sup>	Mit Schüben
<b>PPMS</b>			
Ocrelizumab, i.v.	Anti-CD20-Antikörper	Mit klinischer/MRT-Aktivität	Mit klinischer/MRT-Aktivität
Rituximab, i.v. <sup>5</sup>	Anti-CD20-Antikörper	Mit klinischer/MRT-Aktivität	–
<b>RESERVE-DMT</b>			
Mitoxantron, i.v. <sup>6</sup>	Zytostatikum	Schwer behandelbare MS-Verläufe, Einsatz nur nach Nutzen-Risiko-Abwägung aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils	

DGN: Deutsche Gesellschaft für Neurologie; DMT: *Disease-Modifying Therapy*; i.m.: intramuskulär; i.v.: intravenös; p.o.: per os (orale Einnahme); MSTKG: Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe; PPMS: primär progrediente MS; MRT: Magnetresonanztomografie; S1P: Sphingosin-1-Phosphat; RRMS: schubförmig remittierende MS; s.c.: subkutan; SPMS: sekundär progrediente MS

<sup>1</sup>Wirksamkeitskategorie 1: relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Placebo von 30 – 50 %; <sup>2</sup>Wirksamkeitskategorie 2: relative Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Placebo von 50 – 60 %; <sup>3</sup>Wirksamkeitskategorie 3: Reduktion der Schubrate um > 60 % im Vergleich zu Placebo oder > 40 % im Vergleich zu Substanzen der Kategorie 1; <sup>4</sup>Bei Veröffentlichung der S2k-Leitlinie der DGN noch nicht zugelassen; <sup>5</sup>*Off-label*; <sup>6</sup>Zulassung für RMS mit Schüben



## 6.2 DMT BEI HÖHEREM ALTER

Alle DMT, die in Kapitel 6.1 genannt wurden, können auch bei Patienten mit MS und höherem Alter eingesetzt werden. Jedoch ist zu beachten, dass die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von DMT bei dieser Patientengruppe schwierig ist, da in den Zulassungsstudien Patienten über 55 Jahren meist nicht berücksichtigt wurden [Vaughn et al. 2019].

### 6.2.1 WIRKSAMKEIT

Unterschiede beim Therapieansprechen lassen sich bereits bei jüngeren RRMS-Patienten erkennen. So konnte in den Phase-III-Studien TRANSFORM, FREEDOMS und FREEDOMS II eine konsistent höhere Wirksamkeit bei jüngeren Patienten unter einer Fingolimod-Therapie beobachtet werden [Gärtner et al. 2018]. Eine Subgruppen-Analyse der Studie FREEDOMS zeigte des Weiteren, dass Patienten mit RRMS ab einem Alter von 40 Jahren keinen signifikanten Vorteil bezüglich der Reduktion der jährlichen Schubrate im Vergleich zu Placebo hatten [Devonshire et al. 2012]. In einer Post-hoc-Analyse der Studie BEYOND konnte während des Studienzeitraums von zwei Jahren bei Patienten mit RRMS und einem Alter von über 50 Jahren kein signifikanter Unterschied bezüglich der Wirksamkeit von Interferon beta-1b im Vergleich zur jüngeren Patientenkohorte festgestellt werden [Lampl et al. 2013]. Bei LOMS (Alter bei Beginn > 50 Jahre) war eine Interferon-beta-Therapie hingegen nicht mit einer reduzierten Behinderungsprogression assoziiert, wie eine retrospektive Studie zeigte [Shirani et al. 2015]. Eine umfangreiche Meta-Analyse untersuchte den Zusammenhang von Alter und Wirksamkeit der DMT bei Patienten mit MS. In die Analyse gingen 13 randomisierte klinische Studien ein, die folgende Präparate untersuchten: Alemtuzumab, Dimethylfumarat, Fingolimod, Glatirameracetat, Interferon beta-1a s.c. und i.m., Interferon beta-1b s.c., Siponimod, Mitoxantron, Natalizumab, Ocrelizumab, Rituximab und Teriflunomid. Hierbei zeigte sich, dass die Wirksamkeit der DMT bei MS-Patienten mit steigendem Alter abnimmt. Gemäß der Modellierung würde sich ab einem Alter von 53 Jahren kein therapeutischer Vorteil für den „durchschnittlichen Patienten“ ergeben. Die Autoren dieser Publikation be-

tonen, dies hieße nicht, dass alle Patienten über 53 Jahre keine MS-Therapie erhalten sollten. Vielmehr solle der individuelle Krankheitsverlauf des Einzelnen berücksichtigt werden [Weideman et al. 2017].

Bei progredienten Krankheitsverläufen, die häufig bei älteren Patienten mit MS auftreten, kommt erschwerend hinzu, dass bisher nur wenige wirksame Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Für die progredienten Verläufe sind Cladribin (RMS), Interferon beta-1a s.c. und i.m. (RMS) Interferon beta-1b (SPMS), Siponimod (SPMS), Ponesimod (SPMS) und Ocrelizumab (PPMS) zugelassen (Tabelle 1). Dabei ist zu beachten, dass die Wirkstoffe nur bei einer aktiven Erkrankung, definiert durch klinische und bildgebende Befunde (Auftreten von Schüben und/oder MRT-Aktivität), eingesetzt werden können. Die Wirksamkeit von Cladribin wurde bei Patienten mit aktiver SPMS in der Studie ONWARD untersucht. Eine Behandlung mit Cladribin + Interferon beta-1 führte zu einer Reduktion der jährlichen Schubrate um 89 % im Vergleich zu Placebo + Interferon beta-1 [Montalban et al. 2018]. Des Weiteren zeigte eine gepoolte Analyse der Studien CLARITY und ONWARD, dass Patienten mit einem höheren EDSS-Wert von  $\geq 3,5$  (Annahme: Indikator für SPMS) unter Cladribin eine vergleichbare Wirksamkeit erzielten wie Patienten mit einem  $EDSS \leq 3,0$  [Giovannoni et al. 2018]. Interferon beta-1a s.c. erzielte in der Studie SPECTRIMS bei Patienten mit SPMS eine Reduktion der jährlichen Schubrate im Vergleich zu Placebo (0,50/Jahr vs. 0,71/Jahr) und auch die mediane Anzahl aktiver Läsionen konnte unter der Behandlung verringert werden [Li et al. 2001, SPECTRIMS Study Group 2001]. Interferon beta-1a i.m. demonstrierte seine Wirksamkeit in einer randomisierten doppelblinden placebokontrollierten Studie bei Patienten mit RMS. Die Behandlung mit Interferon beta-1a i.m. führte gegenüber Placebo zu einer Verzögerung der Behinderungsprogression sowie einer geringeren Anzahl und einem geringeren Volumen Gadolinium-aufnehmender Läsionen [Jacobs et al. 1996]. Interferon beta-1b konnte in einer randomisierten placebokontrollierten Studie das Fortschreiten der Behinderungsprogression (EDSS) bei Patienten mit SPMS im Vergleich zu Placebo verzögern [European Study Group on IFN beta-1b in SPMS 1998]. Eine weitere Studie bestätigte, dass sich eine Behandlung mit Interferon beta-1b ebenfalls positiv auf die Läsionslast

(MRT) auswirkte [Miller et al. 1999]. In der Phase-II-Studie EXPAND konnte unter Siponimod bei Patienten mit SPMS das Risiko der Behinderungsprogression um 21 % im Vergleich zu Placebo gesenkt werden [Kappos et al. 2018]. Selbiges wurde auch unter Ocrelizumab im Vergleich zu Placebo bei PPMS beobachtet. Das Risiko einer Behinderungsprogression reduzierte sich unter der Behandlung um 25 % [Montalban et al. 2017]. Des Weiteren stellt das Zytostatikum Mitoxantron eine Therapieoption bei Patienten mit schwer behandelbaren MS-Verläufen dar. Eine Analyse dreier Studien zeigte, dass eine Behandlung mit Mitoxantron das Risiko für eine Progression der Erkrankung und die Häufigkeit der Schübe bei RRMS, SPMS und PPMS reduziert. Aufgrund der Kardiotoxizität und des Risikos für Sekundärmalignome sollte die Therapie jedoch nur bei schwer behandelbaren Verlaufsformen eingesetzt werden [Martinelli Boneschi et al. 2013].

## 6.2.2 SICHERHEIT

Seit ein paar Jahren ist bekannt, dass einige MS-Medikamente das Risiko einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) erhöhen können. Dabei handelt es sich um eine JC-Virus- ausgelöste, fortschreitende Entzündung des Gehirns, die mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert ist. Diese Nebenwirkung wurde erstmalig unter einer Behandlung mit Natalizumab beschrieben, im zeitlichen Verlauf wurde die PML jedoch auch unter Dimethylfumarat und Fingolimod sowie unter Ocrelizumab nach vorheriger Natalizumab-Therapie beobachtet [Schweitzer et al. 2019]. Dabei scheint u. a. das Alter ein Risikofaktor für das Auftreten der PML zu sein, denn PML-Fälle und insbesondere schwere PML-Fälle traten vor allem bei älteren Personen (> 50 Jahre) auf [Berger et al. 2018, Blankenbach et al. 2019, Foley et al. 2016, Nieuwkamp et al. 2015, Schweitzer et al. 2019].

Zudem gibt es Bedenken hinsichtlich des Risikos für Tumorerkrankungen, das unter einer Langzeit-Immunsuppressionstherapie erhöht sein kann. So zeigen einige Studien, dass Personen mit MS z. B. ein höheres Risiko für Brustkrebs [Midgard et al. 1996, Nielsen et al. 2006] sowie Tumorerkrankungen des

ZNS und Urogenitaltrakts [Bahmanyar et al. 2009] haben. Andere Studien wiederum deuten darauf hin, dass Betroffene ein vergleichbares oder sogar niedrigeres Risiko für Tumorerkrankungen haben als die Allgemeinbevölkerung [Ghajarzadeh et al. 2020, Kingwell et al. 2012a, Nørgaard et al. 2019]. Auch wenn die Studienlage widersprüchlich ist, sollte das Krebsrisiko nicht außer Acht gelassen werden. Eine individuelle Risikoeinschätzung des Patienten kann hierbei hilfreich sein.

Auch kann sich im Alter die Pharmakokinetik von Medikamenten verändern, sodass Unverträglichkeiten, Risiken und Nebenwirkungen ggf. häufiger auftreten. So empfiehlt z. B. die S2k-Leitlinie der DGN, ältere Personen (> 55 Jahre) engmaschig diesbezüglich zu kontrollieren [Hemmer et al. 2021].

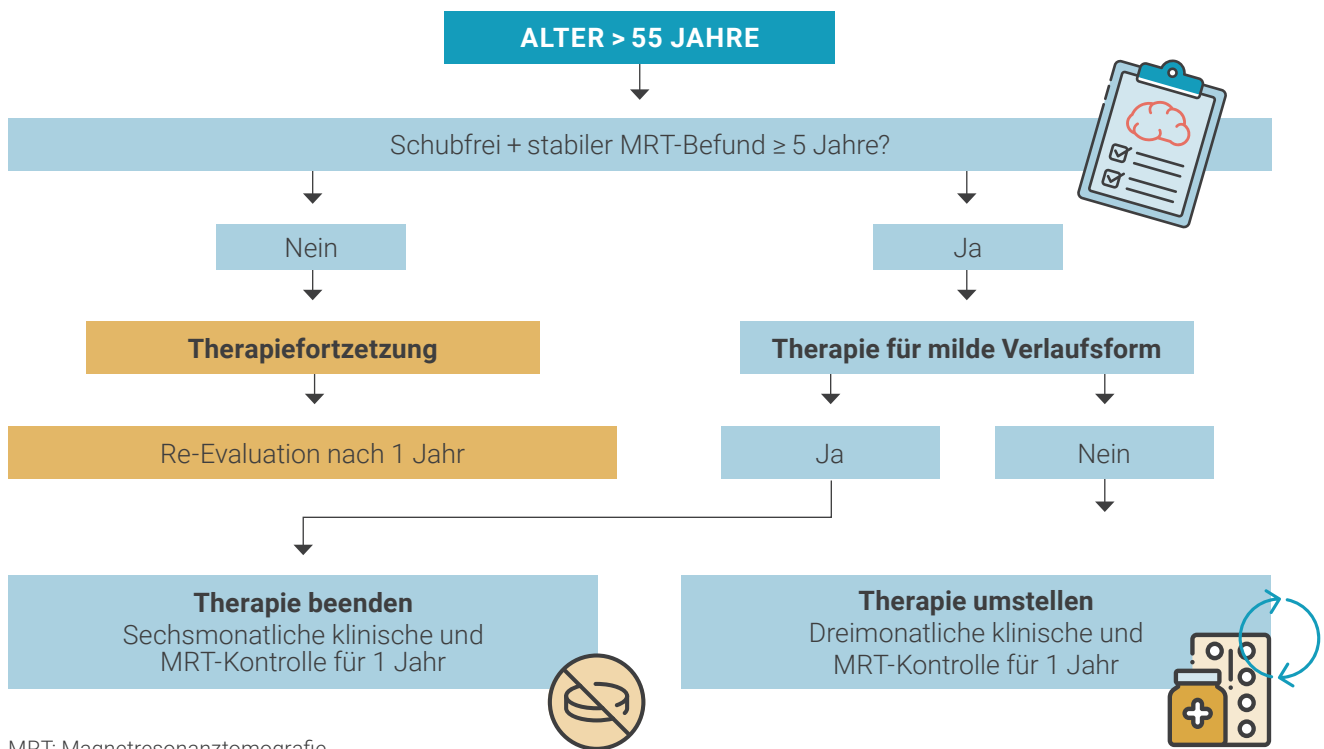
## 6.3 ABSETZEN ODER DEESKALATION – THERAPIEANPASSUNGEN BEI HOHEM ALTER

Aufgrund des möglichen Wirkverlusts der DMT im Alter und des höheren Risikos für diverse Nebenwirkungen stellt sich im Praxisalltag für den behandelnden Neurologen immer wieder die Frage, bei welchem Patienten ein Abbruch der Therapie bzw. eine Deeskalation möglich ist. Das Absetzen der DMT bei älteren Patienten wird jedoch aufgrund einer uneindeutigen Datenlage kontrovers diskutiert. So zeigte eine Studie, dass bei einem Therapieabbruch bei einem Alter von 60 Jahren nur eine geringe Schubrate zu erwarten ist [Hua et al. 2019]. Eine weitere Studie berichtete von einer vergleichbaren Schubrate unabhängig davon, ob die Therapie abgebrochen oder fortgesetzt wurde, jedoch trat eine frühere Behinderungsprogression bei Therapieabbruch auf [Kister et al. 2016]. Die meisten Studien zu den Auswirkungen eines Therapieabbruchs wurden nur für Patienten mit mildem Krankheitsverlauf durchgeführt. Für moderate und hochaktive Krankheitsverläufe fehlen jedoch Studiendaten. Hier ist auch ein möglicher Rebound-Effekt nach Absetzen einiger Therapien zu beachten.

Generell lässt sich für den Praxisalltag empfehlen, dass Personen mit MS ab einem Alter von 55 Jah-

ren individuell bezüglich des Fortsetzens ihrer DMT beraten werden sollten. Dabei sollte gemeinsam mit dem Patienten über das weitere Vorgehen entschieden und alle Vor- und Nachteile besprochen werden. Ein von zwei MS-Experten vorgeschlagener Algorithmus kann im Praxisalltag bei der Entscheidung helfen, ob eine DMT fortgesetzt werden soll oder nicht (Abbildung 5) [Pawlitzki und Meuth 2020]. So kann bei schubfreiem Verlauf und stabilem MRT-Befund innerhalb der letzten fünf oder mehr Jahre ein Therapieabbruch bei milden Verlaufsformen und eine Deeskalation bei moderaten und schweren Verlaufsformen in Betracht gezogen werden. Dabei sollte die Krankheitsaktivität nach Therapiemodifikation in kurzen Zeitintervallen kontrolliert werden, sodass bei Verschlechterung eine Anpassung der Therapie erfolgen kann. Bei nicht stabilem Verlauf in den letzten fünf Jahren wird von einer Therapiemodifikation, sei es Abbruch oder Deeskalation, abgeraten [Pawlitzki und Meuth 2020]. Auch die Verantwortlichen der aktuellen S2k-Leitlinie der DGN haben einen generell gültigen Algorithmus zu

Therapieunterbrechung bzw. -abbruch erarbeitet. Gemäß dieses Algorithmus kann bei Patienten, die vor Beginn der DMT eine geringe Krankheitsaktivität aufwiesen und unter der bisherigen Therapie mit einem Wirkstoff der Wirksamkeitskategorie 1 einen stabilen Krankheitsverlauf über einen Zeitraum von fünf oder mehr Jahren haben, bei Patientenwunsch unter Einbezug der therapeutischen Risiken sowie des Risikos für eine Rückkehr der Entzündungsaktivität die Therapie ggf. abgesetzt werden. Ausnahmen stellen hier die DMT Cladribin und Alemtuzumab dar. Wenn nach zweijähriger Behandlung mit einem der beiden Wirkstoffe keine Krankheitsaktivität vorliegt, kann die Immuntherapie abgesetzt werden. In allen Fällen ist nach Absetzen der DMT eine regelmäßige klinische und bildgebende Kontrolle notwendig. Für Natalizumab, Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptormodulatoren und Anti-CD20-Antikörper gibt es bisher keine Daten zur Therapiedauer, somit kann keine Empfehlung zur Deeskalation, auch nicht bei mindestens fünfjährigem stabilem Krankheitsverlauf, gegeben werden [Hemmer et al. 2021].



MRT: Magnetresonanztomografie

**Abbildung 5:** Vorgeschlagener Algorithmus zum Therapieabbruch und zur Therapiedeeskalation bei MS-Patienten über 55 Jahre; modifiziert nach [Pawlitzki und Meuth 2020].

## 7 FAZIT

Die Prävalenz der MS sowie das Alter der Personen, die von MS betroffen sind, steigen stetig an. Als Gründe werden eine längere Lebenserwartung der Bevölkerung, wirksame Therapien sowie bessere diagnostische Methoden und deren vermehrter Einsatz genannt. Neben der Immunseneszenz können auch die Auswirkungen der Langzeitimmunsuppression Risiken, wie Infektionen und Krebserkrankungen, mit sich bringen. Des Weiteren scheinen DMT bei älteren Personen mit MS nicht mehr so wirksam zu sein, wodurch sich im Praxisalltag immer wieder die Frage stellt, bis zu welchem Alter eine DMT fortgesetzt werden sollte. Die Datenlage zur Wirksamkeit und Sicherheit einer DMT bei älteren MS-Patienten ist jedoch begrenzt, sodass

sich keine evidenzbasierte Handlungsempfehlung zu deren Einsatz geben lässt. Zukünftig wären Studien zur Wirksamkeit der DMT bei Patienten ab 55 Jahren wünschenswert. Dabei sollten auch die verschiedenen Verlaufsformen berücksichtigt werden. Generell sollten bei der Entscheidung über die weitere Behandlung die individuellen Patientencharakteristika mit einbezogen werden. Darüber hinaus wäre neben dem MRT-Befund zur Bewertung der Krankheitsaktivität ein Marker zur Bemessung des immunologischen Alters hilfreich. Dieser könnte bei der weiteren Therapieentscheidung zusätzlich zum MRT-Befund herangezogen werden, denn das chronologische Alter entspricht nicht immer dem biologischen.

## 8 LITERATUR

- Aiello A, Farzaneh F, Candore G, et al.** Immunosenescence and its hallmarks: how to oppose aging strategically? A review of potential options for therapeutic intervention. *Front Immunol* 2019;10:2247
- Bahmanyar S, Montgomery SM, Hillert J, et al.** Cancer risk among patients with multiple sclerosis and their parents. *Neurology* 2009;72(13):1170 – 7
- Barnett MH, Williams DB, Day S, et al.** Progressive increase in incidence and prevalence of multiple sclerosis in Newcastle, Australia: a 35-year study. *J Neurol Sci* 2003;213(1-2):1 – 6
- Berger JR, Cree BA, Greenberg B, et al.** Progressive multifocal leukoencephalopathy after fingolimod treatment. *Neurology* 2018;90(20):e1815 – e21
- Blankenbach K, Schwab N, Hofner B, et al.** Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in Germany. *Neurology* 2019;92(19):e2232 – e9
- Broux B, Pannemans K, Zhang X, et al.** CX(3)CR1 drives cytotoxic CD4(+)CD28(-) T cells into the brain of multiple sclerosis patients. *J Autoimmun* 2012;38(1):10 – 9
- Capkun G, Dahlke F, Lahoz R, et al.** Mortality and comorbidities in patients with multiple sclerosis compared with a population without multiple sclerosis: an observational study using the US Department of Defense administrative claims database. *Mult Scler Relat Disord* 2015;4(6):546 – 54
- Daltrozzo T, Hapfelmeier A, Donnachie E, et al.** A systematic assessment of prevalence, incidence and regional distribution of multiple sclerosis in bavaria from 2006 to 2015. *Front Neurol* 2018;9:871
- Dendrou CA, Fugger L, Friese MA.** Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol* 2015;15(9):545 – 58
- Devonshire V, Havrdova E, Radue EW, et al.** Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: subgroup analyses of the double-blind, randomised, placebo-controlled FREEDOMS study. *Lancet Neurol* 2012;11(5):420 – 8
- Duszczyszyn DA, Williams JL, Mason H, et al.** Thymic involution and proliferative T-cell responses in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2010;221(1-2):73 – 80
- European Study Group on IFN beta-1b in SPMS.** Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS.* *Lancet* 1998;352(9139):1491 – 7
- Fachinfo-Service.** Facinformatonsverzeichnis Deutschland. 2021. <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 10.05.2021
- Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, et al.** Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4(1):43
- Foley J, Christensen A, Hoyt T, et al.** Is aging and immunosenescence a risk factor for dimethyl fumarate induced PML? (P2.088). *Neurology* 2016;86(16 Supplement):P2.088
- Frischer JM, Weigand SD, Guo Y, et al.** Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. *Ann Neurol* 2015;78(5):710 – 21
- Gärtner J, Chitnis T, Ghezzi A, et al.** Relapse rate and MRI activity in young adult patients with multiple sclerosis: a post hoc analysis of phase 3 fingolimod trials. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2018;4(2):2055217318778610
- GBD.** 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 – 85
- Ghajarzadeh M, Mohammadi A, Sahraian MA.** Risk of cancer in multiple sclerosis (MS): a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2020;19(10):102650
- Giovannoni G, Montalban X, Hicking C, et al.** A pooled analysis of the efficacy of cladribine tablets 3.5 mg/kg in RMS patients with EDSS $\geq$ 3.5 or  $\leq$ 3.0 at baseline in the CLARITY and ONWARD studies. *Congress of the European Academy of Neurology* 2018
- Goronzy JJ, Lee W-W, Weyand CM.** Aging and T-cell diversity. *Experimental gerontology* 2007;42(5):400 – 6
- Hammer B, Berthele A, Faßhauer E, et al.** Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien); abgerufen am 11.05.2021. 2021
- Hohlsteige J, Steffen A, Goffier B, et al.** Epidemiologie der Multiplen Sklerose – eine populationsbasierte deutschlandweite Studie Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). *Versorgungsatlas-Bericht Nr. 17/09.* Berlin 2017. DOI: 10.20364/VA-17.09. URL: <http://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=86>. 2017; abgerufen am 10.05.2021

- Hua LH, Fan TH, Conway D, et al.** Discontinuation of disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis over age 60. *Mult Scler* 2019;25(5):699 – 708
- Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al.** Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996;39(3):285 – 94
- Jiang Q, Li WQ, Aiello FB, et al.** Cell biology of IL-7, a key lymphotrophin. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005;16(4-5):513 – 33
- 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 – 73
- Kingwell E, Bajdik C, Phillips N, et al.** Cancer risk in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. *Brain* 2012a;135(10):2973 – 9
- Kingwell E, van der Kop M, Zhao Y, et al.** Relative mortality and survival in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012b;83(1):61 – 6
- 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 – 7
- Koch-Henriksen N, Thygesen LC, Stenager E, et al.** Incidence of MS has increased markedly over six decades in Denmark particularly with late onset and in women. *Neurology* 2018;90(22):e1954 – e63
- Kowalec K, McKay KA, Patten SB, et al.** Comorbidity increases the risk of relapse in multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology* 2017;89(24):2455 – 61
- Lamp I, Nagl S, Arnason B, et al.** Efficacy and safety of interferon beta-1b sc in older RRMS patients – a posthoc analysis of the BEYOND study. *J Neurol* 2013;260(7):1838 – 45
- Li DK, Zhao GJ, Paty DW.** Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: MRI results. *Neurology* 2001;56(11):1505 – 13
- Lunde HMB, Assmus J, Myhr KM, et al.** Survival and cause of death in multiple sclerosis: a 60-year longitudinal population study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88(8):621 – 5
- Magyari M, Sorensen PS.** Comorbidity in multiple sclerosis. *Front Neurol* 2020;11(851)
- Marrie RA, Rudick R, Horwitz R, et al.** Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology* 2010a;74(13):1041 – 7
- Marrie RA, Yu N, Blanchard J, et al.** The rising prevalence and changing age distribution of multiple sclerosis in Manitoba. *Neurology* 2010b;74(6):465 – 71
- Martinelli Boneschi F, Vacchi L, Rovaris M, et al.** Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10.1002/14651858.CD002127. pub3(5):Cd002127
- Midgard R, Glatte E, Grønning M, et al.** Multiple sclerosis and cancer in Norway. A retrospective cohort study. *Acta Neurol Scand* 1996;93(6):411 – 5
- Miller DH, Molyneux PD, Barker GJ, et al.** Effect of interferon-beta1b on magnetic resonance imaging outcomes in secondary progressive multiple sclerosis: results of a European multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *European Study Group on Interferon-beta1b in secondary progressive multiple sclerosis.* *Ann Neurol* 1999;46(6):850 – 9
- Minden SL, Frankel D, Hadden LS, et al.** Disability in elderly people with multiple sclerosis: an analysis of baseline data from the Sonya Slifka Longitudinal Multiple Sclerosis Study. *NeuroRehabilitation* 2004;19(1):55 – 67
- Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al.** Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376(3):209 – 20
- Montalban X, Leist TP, Cohen BA, et al.** Cladribine tablets added to IFN-β in active relapsing MS: The ONWARD study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018;5(5):e477
- MSTKG.** Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG): Positionspapier zur verlaufsmodifizierenden Therapie der Multiplen Sklerose 2021 (white paper). 2021. <https://osf.io/j7z8s/>, abgerufen am: 15.06.2021
- Murtonen A, Kurki S, Hänninen K, et al.** Common comorbidities and survival in MS: risk for stroke, type 1 diabetes and infections. *Mult Scler Relat Disord* 2018;19:109 – 14
- Naseri A, Nasiri E, Sahraian MA, et al.** Clinical features of late-onset multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2021;50:102816
- Nielsen NM, Rostgaard K, Rasmussen S, et al.** Cancer risk among patients with multiple sclerosis: a population-based register study. *Int J Cancer* 2006;118(4):979 – 84
- Nieuwkamp DJ, Murk JL, van Oosten BW, et al.** PML in a patient without severe lymphocytopenia receiving dimethyl fumarate. *N Engl J Med* 2015;372(15):1474 – 6
- Nørgaard M, Veres K, Didden EM, et al.** Multiple sclerosis and cancer incidence: a Danish nationwide cohort study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2019;28:81 – 5
- Pawlitzki M, Meuth SG.** MS-Therapie im Alter – Was gilt es zu bedenken? *DNP - Der Neurologe & Psychiater* 2020;21(6):36 – 41
- Polliack ML, Barak Y, Achiron A.** Late-onset multiple sclerosis. *J Am Geriatr Soc* 2001;49(2):168 – 71
- Popescu BF, Pirko I, Lucchinetti CF.** Pathology of multiple sclerosis: where do we stand? *Continuum (Minneapolis)* 2013;19(4 Multiple Sclerosis):901-21
- Scalfari A, Lederer C, Daumer M, et al.** The relationship of age with the clinical phenotype in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2016;22(13):1750 – 8
- Schweitzer F, Laurent S, Fink GR, et al.** Age and the risks of high-efficacy disease modifying drugs in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2019;32(3):305 – 12
- Shirani A, Zhao Y, Petkau J, et al.** Multiple sclerosis in older adults: the clinical profile and impact of interferon Beta treatment. *Biomed Res Int* 2015;2015:451912
- Solaro C, Ponzio M, Moran E, et al.** The changing face of multiple sclerosis: prevalence and incidence in an aging population. *Mult Scler* 2015;21(10):1244 – 50
- SPECTRIMS Study Group.** Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. *Neurology* 2001;56(11):1496 – 504
- Strioga M, Pasukoniene V, Characiejus D.** CD8+ CD28- and CD8+ CD57+ T cells and their role in health and disease. *Immunology* 2011;134(1):17 – 32
- Thormann A, Sørensen PS, Koch-Henriksen N, et al.** Comorbidity in multiple sclerosis is associated with diagnostic delays and increased mortality. *Neurology* 2017;89(16):1668 – 75
- Tremlett H, Devonshire V.** Is late-onset multiple sclerosis associated with a worse outcome? *Neurology* 2006;67(6):954 – 9
- Vaughn CB, Jakimovski D, Kavak KS, et al.** Epidemiology and treatment of multiple sclerosis in elderly populations. *Nat Rev Neurol* 2019;15(6):329 – 42
- 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

Bildnachweise: © Bildpool/Bayer

## IMPRESSUM

### AUTOR

**Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Sven Meuth**

Klinik für Neurologie,  
Universitätsklinikum Düsseldorf

### INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Sven Meuth erhält Honorare für Vorträge sowie Reisekosten für die Teilnahme an Sitzungen von Almirall, Amicus Therapeutics Germany, Bayer Health Care, Biogen, Celgene, Diamed, Genzyme, MedDay Pharmaceuticals, Merck Serono, Novartis, Novo Nordisk, ONO Pharma, Roche, Sanofi-Aventis, Chugai Pharma, QuintilesIMS und Teva.

Seine Forschung wird gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), der Deutschen Forschungsgesellschaft (DFG), der Else-Kröner-Fresenius-Stiftung, dem Deutschen Akademischen Austauschdienst, der Hertie Stiftung, dem Interdisziplinären Zentrum für Klinische Forschung (IZKF) Münster, der Deutschen Stiftung Neurologie und Almirall, Amicus Therapeutics Germany, Biogen, Diamed, Fresenius Medical Care, Genzyme, Merck Serono, Novartis, ONO Pharma, Roche und Teva.

### REDAKTION & LAYOUT

Dr. Corinna Speth & Lisa Sander  
KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayrische Landesärztekammer wurde von MedLearning AG, München ([cme.medlearning.de](http://cme.medlearning.de)) organisiert.

Diese Fortbildung wird Ihnen auf [cme.medlearning.de](http://cme.medlearning.de) mit freundlicher Unterstützung der Bayer Vital GmbH (KW MEDIPOINT: 11.640,00 €, MedLearning: 8.350,00 €) angeboten.

Die Inhalte der Fortbildung werden durch den Sponsor nicht beeinflusst.

### BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.