

# MULTIPLE SKLEROSE IM ALTER: BESONDERHEITEN UND THERAPIESTRATEGIEN

---

**Dr. med. Thomas Schulten**

Klinik für Neurologie und Geriatrie, Klinikum Leverkusen gGmbH

**VNR: 2760909014266710011 | Gültigkeit: 28.02.2025 – 28.02.2026**

## 1 EINLEITUNG

Multiple Sklerose (MS) ist eine Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die durch ein großes Symptomspektrum (motorische, sensorische und kognitive Symptome) sowie eine Behinderungsakkumulation über den Krankheitsverlauf hinweg gekennzeichnet ist. Typischerweise wird die MS in einem Alter von 20 bis 40 Jahren diagnostiziert und verläuft chronisch [Filippi et al. 2018]. Liegt das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose davon abweichend zwischen 50 und 60 Jahren, wird die Bezeichnung *Late Onset MS* (LOMS) verwendet; bei einem Diagnosealter oberhalb von 60 Jahren spricht man von *Very Late Onset MS* (VLOMS). Die klinische Präsentation einer LOMS ist in erster Linie von motorischen Defiziten geprägt, das visuelle System ist hingegen nur in 5 – 23 % der Fälle betroffen. Dies unterscheidet die LOMS von der im typischen Erwachsenenalter auftretenden MS, welche sich häufig mit visuellen und sensiblen Symptomen manifestiert. Darüber hinaus liegt bei einem größeren Anteil an Personen mit LOMS zum Diagnosezeitpunkt eine progrediente Verlaufsform vor [Naseri et al. 2021]. Die Inzidenz der MS bei Personen über 50 Jahren ist in den letzten Jahrzehnten merklich angestiegen, so berichten jüngste Studien von einem Anteil von 5 – 12 % der Fälle [Habbestad et al. 2024, Mouresan et al. 2024, Naseri et al. 2021, Prosperini et al. 2022]. Zudem hat die Entwicklung krankheitsmodifizierender Therapien

(DMT) dazu beigetragen, dass die Lebenserwartung der Menschen mit MS angestiegen und gegenüber der Allgemeinbevölkerung nur noch um schätzungsweise sechs bis zehn Jahre verkürzt ist [Vaughn et al. 2019].

Die zunehmende Inzidenz der LOMS sowie die gestiegene Lebenserwartung haben zusammen mit dem allgemeinen demografischen Wandel der Bevölkerung zu einer wachsenden Anzahl älterer Personen mit MS geführt. Dabei zeigten Studien aus verschiedenen Ländern über einen Zeitraum von mehreren Jahrzehnten eine Verschiebung der Prävalenz hin zu höheren Altersgruppen [Grytten et al. 2016, Kingwell et al. 2015, Marie et al. 2010]. Beispielsweise war in den frühen 1990er Jahren in der kanadischen Provinz *British Columbia* die Altersgruppe mit der höchsten MS-Prävalenz die Gruppe der 45- bis 49-Jährigen, wohingegen im Jahr 2008 die Gruppe der 55- bis 59-Jährigen die höchste Prävalenz aufwies [Kingwell et al. 2015]. Jüngere Daten zur Altersstruktur der MS-Population in Deutschland stammen aus einer Analyse des deutschen MS-Registers, wonach 22,6 % der Registrierten im Alter zwischen 55 und 64 Jahren und 7,4 % 65 Jahre oder älter sind [Goereci et al. 2024]. Dieser Entwicklung entsprechend wird in der Wissenschaft und in der klinischen Versorgung zunehmend mehr Aufmerksamkeit auf die Gruppe der älteren MS-Patient\*innen gerichtet.

Ziel der vorliegenden CME-Fortbildung ist es, Besonderheiten älterer Personen mit MS, z. B. hinsichtlich Immunseneszenz und Komorbiditäten (Abbildung 1), aufzuzeigen und therapeutische Konsequenzen zu

diskutieren, damit neurologische Fachkräfte dieser wachsenden Patient\*innengruppe und den damit verbundenen Herausforderungen besser gerecht werden können.



**Abbildung 1:** Besonderheiten älterer Menschen mit MS; modifiziert nach [DiMauro et al. 2024]. DMT: krankheitsmodifizierende Therapien; MS: Multiple Sklerose

## 2 WIE VERÄNDERT SICH DIE ERKRANKUNG?

### 2.1 NEUROINFLAMMATION UND NEURODEGENERATION

Klassischerweise wird die MS anhand des klinischen Erscheinungsbildes in drei unterschiedliche Verlaufsformen, die schubförmig remittierende MS (RRMS), die primär progrediente MS (PPMS) und die sekundär progrediente MS (SPMS), unterteilt. Bei einem natürlichen Verlauf geht dieser Phänotyp mit zunehmendem Alter bei einem Großteil der Betroffenen von einer RRMS in eine SPMS über.

Heutzutage wird die Erkrankung jedoch vielmehr als ein Kontinuum verstanden, zu dem verschiedene pathophysiologische und kompensatorische Prozesse beitragen, die parallel ablaufen, aber interindividuell und im zeitlichen Verlauf unterschiedlich stark ausgeprägt sein können [Kuhlmann et al. 2023]. Demnach können die für den Krankheitsverlauf der MS typische Symptomatik und Behinderungsakkumulation durch eine schubabhängige Verschlechterung (**Relapse-Associated Worsening, RAW**) getrieben sein [Kappos et al. 2020]. Diese steht insbesondere zu Beginn der Erkrankung im Vordergrund und ist durch inflammatorische Prozesse charakterisiert, die vornehmlich

fokal in der weißen Substanz auftreten und dort mit akuter Demyelinisierung und axonalen Schäden verbunden sind. Eine wichtige Rolle spielen dabei die Zellen des adaptiven Immunsystems (T- und B-Lymphozyten), die durch die Blut-Hirn-Schranke ins ZNS einwandern. Daneben kann bereits von Beginn an das sogenannte **Smouldering-Associated Worsening (SAW)** zu irreversiblen Funktionsverlusten beitragen und gewinnt mit zunehmender Krankheitsdauer bzw. mit zunehmendem Alter an Bedeutung. Dabei handelt es sich um eine allmähliche Verschlechterung von Symptomen, die unabhängig von Schüben erfolgt und sowohl motorische Defizite (unter dem Begriff PIRA [*Progression Independent of Relapse Activity*] zusammengefasst) als auch kognitive Beeinträchtigungen, Fatigue, neuropathische Schmerzen, Blasen- und Darmfunktionsstörungen sowie sexuelle Dysfunktion umfasst. SAW ist durch eine chronische, „schwelende“ Inflammation gekennzeichnet. Diese ist bei überwiegend geschlossener Blut-Hirn-Schranke im ZNS kompartimentalisiert und wird besonders durch Zellen des angeborenen Immunsystems (Makrophagen und Mikroglia) vermittelt [Scalfari et al. 2024].

Zu Beginn der Erkrankung können die Folgen von Neuroinflammation und -degeneration häufig mithilfe zerebraler Mechanismen kompensiert werden, die so vor irreversiblen Funktionsverlusten schützen. Dazu gehören Remyelinisierung und das Modell der kognitiven Reserve, das von einer strukturellen und funktionellen Flexibilität und Anpassungsfähigkeit des Gehirns ausgeht. Diese ermöglichen es dem Gehirn, den Auswirkungen alters- oder krankheitsbedingter Veränderungen aktiv zu widerstehen [Stern et al. 2019]. Jedoch geht diese Reserve durch die MS-Erkrankung und mit zunehmendem Alter zurück [Vollmer et al. 2021]. Zudem sinkt mit dem Alter die Fähigkeit zur Remyelinisierung aufgrund einer Beeinträchtigung der Rekrutierung von Oligodendrozyten-Vorläuferzellen und deren Differenzierung in remyelinisierende Oligodendrozyten [Sim et al. 2002]. Werden also die Kapazitäten der Reparatur- und Kompensationsmechanismen im Alter überschritten, so trägt dies nach heutigem Verständnis zu einem vermehrten Auftreten von SAW bei [Scalfari et al. 2024].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass mit zunehmendem Alter bzw. zunehmender Krankheits-

dauer die anfangs überwiegend fokale Inflammation in eine chronische, ZNS-intrinsische Entzündung übergeht, die Neurodegeneration zunimmt, Reparatur- und Kompensationsmechanismen zunehmend versagen und eine höhere Wahrscheinlichkeit für das schubunabhängige Auftreten von SAW vorliegt.

## 2.2 LÄSIONEN UND BILDGEBUNG

Die Beurteilung der Krankheitsaktivität erfolgt heute sowohl auf klinischer als auch paraklinischer Ebene; eine wichtige Rolle spielt dabei die Magnetresonanztomografie (MRT). Diesbezüglich ist zu beachten, dass sich das pathologische Erscheinungsbild der MS im Krankheitsverlauf und mit zunehmendem Alter verändert. Während im Zusammenhang mit RAW neue oder sich vergrößernde T2-Läsionen sowie Kontrastmittel-aufnehmende Läsionen wichtige Befunde in der Bildgebung darstellen, sind im Kontext des SAW andere MRT-Befunde relevant. Dazu gehören zum einen sich langsam ausdehnende Läsionen (*Slowly Expanding Lesions*), die sich durch eine kontinuierliche konzentrische Expansion auszeichnen, und zum anderen die sogenannten *Paramagnetic Rim Lesions* (PRL), die durch einen Ring eisenhaltiger Makrophagen und Mikroglia gekennzeichnet sind. Diese paramagnetischen Läsionsränder lassen sich MR-tomografisch mithilfe suszeptibilitätsgewichteter Bildgebung (SWI) visualisieren [Scalfari et al. 2024].

Andere MRT-Sequenzen können für die Visualisierung und Quantifizierung kortikaler Läsionen genutzt werden, die bei der MS von Bedeutung sind. Darüber hinaus weisen Menschen mit SPMS sowohl gegenüber gesunden Personen als auch RRMS-Patient\*innen eine vermehrte kortikale Atrophie auf [Fisher et al. 2008]. Dieser Parameter wird inzwischen regelmäßig im Rahmen klinischer Studien berücksichtigt. Studienergebnisse deuten darauf hin, dass eine Bestimmung der kortikalen Atrophie in spezifischen, tiefer gelegenen Hirnregionen, wie dem Thalamus, besser geeignet sein könnte als Messungen, die das gesamte Gehirn umfassen [Azevedo et al. 2018, Eshaghi et al. 2018]. Hinsichtlich des Hirnvolumenverlusts bestehen Interaktionen zwischen der krankheitsbedingten und der altersbedingten Atrophie, die jedoch noch nicht vollständig bekannt sind [Filippi et al. 2024].

Weitere potenzielle Bildgebungsparameter bei älteren Menschen mit MS könnten die Rückenmarksatrophie sowie das atrophierte Läsionsvolumen (d. h. das Volumen von Läsionen, das durch zerebrospinale Flüssigkeit ersetzt wurde oder anderen lokalen atrophischen Veränderungen unterlag) sein, welche insbesondere bei progredienter MS nachweisbar sind [Dwyer et al. 2018, Zeydan et al. 2018].

Insgesamt sollten bei älteren Betroffenen die MRT-Parameter, die mit einer Progression der Erkrankung einhergehen, mehr Beachtung erhalten, möglicherweise auch als paraklinische Verlaufsparemeter. Zukünftig könnten für die Verlaufsbeobachtung im höheren Lebensalter auch geeignete Biomarker aus dem Serum, wie sNfL (Neurofilament Leichtketten) oder sGFAP (gliafibrilläres saures Protein), eine wichtigere Rolle spielen.

### 3 WIE VERÄNDERN SICH DIE BEGLEITUMSTÄNDE?

Mit zunehmendem Alter der Betroffenen kommt es nicht nur zu einer Veränderung der MS, sondern auch zu Veränderungen durch das Altern. Bei Personen mit MS können sich diese Alterungsprozesse auf den Krankheitsverlauf auswirken und Konsequenzen für therapeutische Optionen haben.

#### 3.1 IMMUNSENESENZ UND INFLAMMAGING

Mit dem Begriff **Immunseneszenz** werden speziell die physiologischen, altersbedingten Veränderungen des angeborenen und adaptiven Immunsystems bezeichnet. Senescente Zellen sekretieren lösliche Signalmoleküle, Proteasen oder unlösliche Proteine und extrazelluläre Komponenten, woraus sich der Seneszenz-assoziierte sekretorische Phänotyp (SASP) ergibt. Dieser stellt einen Stimulus für Immunzellen dar, die seneszenten Zellen zu entsorgen, doch aufgrund altersbedingter Fehlfunktionen versagt dieser Mechanismus zum Teil [Arahamian et al. 2008, Perdaens und van Pesch 2021].

Das adaptive Immunsystem ist stärker von der Immunseneszenz betroffen als das angeborene Immunsystem. So verringert sich beispielsweise durch die Thymusinvolution (alterungsbedingte Rückbildung des Thymus) sowie eine reduzierte Proliferationskapazität des Knochenmarks die Anzahl naiver T-Lymphozyten. Zusätzlich findet innerhalb der hämatopoetischen Stammzellen eine Verschiebung von der lymphoiden Entwicklungslinie hin zur myeloiden Entwicklungslinie statt. Innerhalb der T-Lymphozyten-Population kommt

es zu einer Umkehrung des Verhältnisses von CD4<sup>+</sup> (reduziert) und CD8<sup>+</sup>-Zellen (erhöht). T-Helferzellen (TH) machen nicht nur einen geringeren Anteil aus, sie verlieren auch ihre Fähigkeit, an B-Lymphozyten zu binden, und können somit ihre Helferfunktion nicht mehr vollständig ausführen. Darüber hinaus verschiebt sich die Differenzierung von einem TH1- zum TH2-Phänotyp und die Anzahl an TH17-Zellen steigt. Auch CD8<sup>+</sup>-T-Gedächtniszellen nehmen prozentual zu und weisen nun Eigenschaften auf, die ihre Autoreaktivität erhöhen und eine Antigen-unabhängige Aktivierung ermöglichen. Zudem kommt es zur klonalen Expansion von T-Gedächtniszellen und einem reduzierten Repertoire an T-Zell-Rezeptoren. Ebenfalls ansteigend ist die Anzahl an regulatorischen T-Zellen, die ihre suppressive Funktion beibehalten [Eschborn et al. 2021, Perdaens und van Pesch 2021].

Auch innerhalb der Population der B-Lymphozyten finden im Rahmen der Immunseneszenz Veränderungen statt. Im Alter verändern sich Anzahl, Phänotypen und Funktionen der B-Lymphozyten; insbesondere die Anzahl von peripheren CD19<sup>+</sup>-Zellen ist hier reduziert. Als Antikörperproduzierende Zellen beeinflussen die B-Lymphozyten die humorale Immunantwort. Hier zeigt sich eine Verringerung der Diversität und Affinität von Antikörpern, die zugleich vermehrt Kreuzreaktivität zu Auto- und Fremdan antigenen aufweisen [Perdaens und van Pesch 2021].

Weniger stark ausgeprägt beeinflusst die Immunseneszenz auch das angeborene Immunsystem. Zu den Veränderungen gehört beispielsweise eine reduzierte Antigenpräsentation, die sich auf die Stimulation und

Effektorfunktion von T-Lymphozyten auswirkt. All diese unter der Immunseneszenz zusammengefassten immunologischen Veränderungen gehen insgesamt mit einer abgeschwächten Immunkompetenz einher und haben zum Resultat, dass mit dem Alterungsprozess die Anfälligkeit für Infektionen, Autoimmunerkrankungen und Tumorerkrankungen steigt und die Fähigkeit zu einer adäquaten Impfantwort abnimmt [Perdaens und van Pesch 2021]. Hieraus ergeben sich besondere Bedingungen, die es bei der Therapie der MS von älteren Menschen zu beachten gilt. Bemerkenswert dabei ist auch, dass MS-Patient\*innen im Vergleich zu gesunden Personen bereits in einem jüngeren Alter Anzeichen von Immunseneszenz aufweisen. Seneszenz beschränkt sich aber nicht nur auf Immunzellen, sondern betrifft auch andere Zelltypen. So führt die Seneszenz ZNS-residenter Zellen zu einer verringerten Kapazität der Geweberegeneration und die Seneszenz neuronaler Vorläuferzellen wird mit einer Reduktion der Remyelinisierung bei Patient\*innen mit PPMS in Verbindung gebracht [Nicaise et al. 2019, Pawlitzki und Meuth 2020].

Eng im Zusammenhang mit der Immunseneszenz steht das sogenannte **Inflammaging**. Hierbei handelt es sich um eine geringgradige, sterile, chronische Entzündung im Alter, die sich in erster Linie in Form einer anhaltenden Zytokinsekretion durch Makrophagen präsentiert. Zu den Ursachen gehört die proinflammatorische Wirkung des SASP sowie weitere Veränderungen im Rahmen der Immunseneszenz und eine andauernde Antigenpräsenz, z. B. aufgrund persistierender Cytomegalievirus- (CMV-) und Epstein-Barr-Virus-(EBV-)Infektionen. Darüber hinaus tragen eine Reihe von weiteren körpereigenen Stimuli und Stressfaktoren zum *Inflammaging* bei, darunter die Ansammlung von Zellresten und die Akkumulation fehlgefalteter Proteine aufgrund eines Rückgangs der Autophagie und Proteasomaktivität, die Präsenz proinflammatorischer MicroRNA oder die Dysbiose des Darm-Mikrobioms. Die anhaltende Entzündung trägt schließlich zu Gewebeschäden bei und behindert die Regenerationsfähigkeit des Gewebes älterer Personen [Franceschi et al. 2017, Neațu et al. 2024, Vaughn et al. 2019].

## 3.2 KOMORBIDITÄTEN UND POLYPHARMAZIE

**Komorbiditäten** sind bei älteren Personen eine häufige Begleiterscheinung, sorgen für eine zusätzliche Belastung und stellen bei der Versorgung von Menschen mit MS eine besondere Herausforderung dar. Da Patient\*innen mit Begleiterkrankungen häufig von der Teilnahme an klinischen Studien ausgeschlossen sind, mangelt es jedoch an wissenschaftlichen Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von MS-Therapien bei dieser Personengruppe. Generell sind im Zusammenhang von Komorbiditäten und MS-Therapien bidirektionale Effekte zu bedenken: Einerseits können Komorbiditäten die MS-Therapie beeinflussen, indem sie zu einer Verzögerung oder Verhinderung der Behandlung, einer Verringerung der Adhärenz, einer vorzeitigen Beendigung oder einem früheren Wechsel der Therapie führen. Andererseits kann die MS-Therapie neue Komorbiditäten hervorrufen oder bestehende Erkrankungen reaktivieren, verschlechtern oder auch verbessern [Marrie et al. 2023]. Eine Übersicht darüber, welche Besonderheiten und Risiken bei welchen Wirkstoffen in Bezug auf die Anwendung bei älteren Menschen beachtet werden müssen, gibt Tabelle 1.

Das Auftreten von Komorbiditäten speziell bei Menschen mit MS im Vergleich zu Personen ohne die Erkrankung untersuchte unter anderem eine große US-amerikanische Beobachtungsstudie im Jahr 2015. Die Kohorten aus einer Datenbank des Verteidigungsministeriums umfassten 15.684 Menschen mit und 78.420 Menschen ohne MS. Sepsis, Schlaganfall, Colitis ulcerosa und Tumorerkrankungen gehörten zu den Komorbiditäten, die bei MS-Patient\*innen häufiger auftraten [Capkun et al. 2015]. Ein systematisches Review aus derselben Zeit fand insgesamt eine sehr heterogene Datenlage vor, die keine einheitlichen Ergebnisse lieferte. Dennoch ergab eine ebenfalls durchgeführte Metaanalyse, dass Depression (23,7 %), Angst (21,9 %), Hypertonie (18,6 %), Hyperlipidämie (10,9 %) und chronische Lungenerkrankung (10,0 %) die Komorbiditäten mit der höchsten Prävalenz bei Menschen mit MS waren [Marrie et al. 2015].

**Tabelle 1:** Besonderheiten und Risiken, die bei älteren Menschen mit MS bei der Wahl einer geeigneten DMT zu beachten sind; modifiziert nach [Motte und Gold 2023].

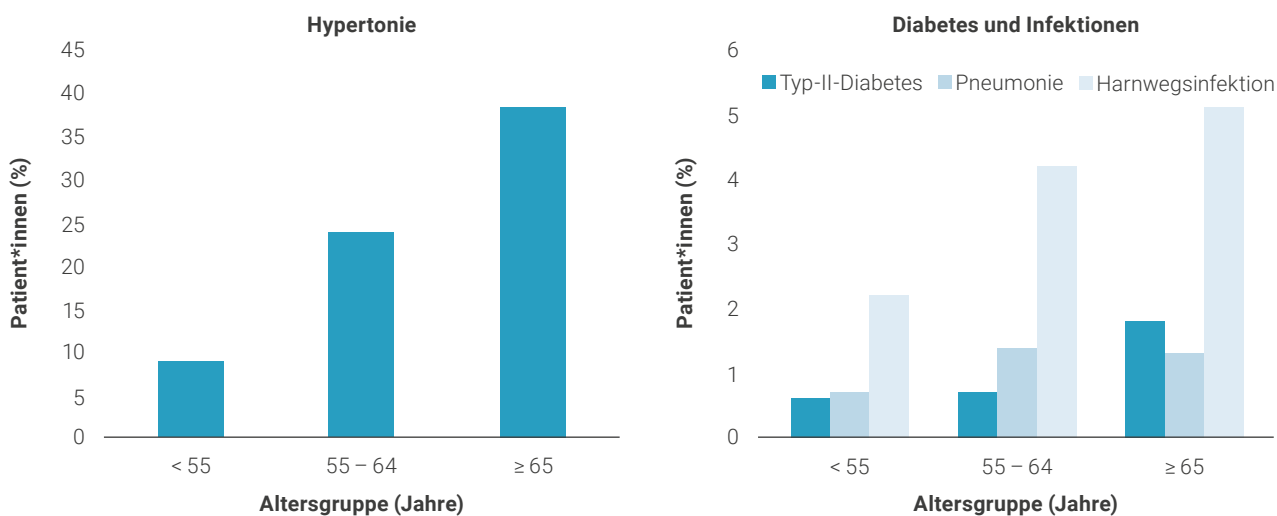
DMT	Besonderheiten bei der Anwendung bei älteren Menschen mit MS
<b>Beta-Interferon/ Glatirameracetat</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ähnliche Verträglichkeit über Altersgruppen hinweg</li> <li>• Wirksamkeit in Bezug auf PIRA nachweislich reduziert</li> </ul>
<b>Dimethylfumarat/ Diroximelfumarat</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei älteren Betroffenen häufiger Lymphopenien → erhöhtes Risiko für PML</li> <li>• Erhöhte gastrointestinale Nebenwirkungen; Ulzerationen im Magen-Darm-Trakt</li> </ul>
<b>Teriflunomid</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhöhtes Risiko für Polyneuropathie, akutes Nierenversagen, arterielle Hypertonie, Haarausfall</li> <li>• Wirksamkeit in Bezug auf PIRA nachweislich reduziert</li> </ul>
<b>Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren (Fingolimod, Ozanimod, Ponesimod, Siponimod)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Für Fingolimod liegen die meisten Daten vor; vieles ist aber übertragbar</li> <li>• Siponimod ist für SPMS zugelassen → wird häufig bei älteren Betroffenen eingesetzt → besondere Vorsicht</li> <li>• Kontraindikationen sind einige kardiovaskuläre Erkrankungen, darunter Myokardinfarkt, Schlaganfall, TIA, Angina pectoris, dekompensierte Herzinsuffizienz, Sick-Sinus-Syndrom, AV-Block Grad 2/3, QTc-Verlängerung</li> <li>• Nicht kombinieren mit Antiarrhythmika der Klasse 1a oder 3, Betablockern, negativ chronotropen Kalziumantagonisten, Digitalispräparaten</li> <li>• Bei kardiovaskulären Erkrankungen besondere Überwachung erforderlich; Blutdruckerhöhung berichtet, PRES berichtet</li> <li>• Erhöhtes PML-Risiko ab 50 Jahren</li> <li>• Erhöhte Anzahl an Malignomen (Basalzellkarzinome, Melanome)</li> <li>• Makulaödem, insbesondere bei Diabetes mellitus → ophthalmologische Beurteilung</li> <li>• Mögliche Verschlechterung von Lungenfibrose und COPD</li> <li>• Erhöhtes Auftreten von Herpes Zoster berichtet</li> <li>• Epileptische Anfälle berichtet</li> </ul>
<b>Cladribin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interaktion mit Kalziumantagonisten möglich</li> <li>• Bei älteren Betroffenen häufiger Lymphopenien → Risiko opportunistischer Infektionen</li> <li>• Immunmodulierender Effekt irreversibel für &gt; 6 Monate → geringere Flexibilität im Alter</li> </ul>
<b>Natalizumab</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei älteren Betroffenen Risiko für PML nicht erhöht, Prognose jedoch schlechter</li> </ul>
<b>B-Zell-depletierende Therapien (Ocrelizumab, Ofatumumab, Ublituximab)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Angeborene oder erworbene Immunschwächen sind Kontraindikationen</li> <li>• Bei malignen Vorerkrankungen Anwendung nur unter Abstimmung mit behandelnden Onkolog*innen</li> <li>• Erhöhte Infektneigung</li> <li>• Möglicher Immunglobulin-Mangel bei langfristiger Therapie</li> <li>• Grenzwertig erhöhte Rate an Malignomen → engmaschige Vorsorge</li> </ul>
<b>Alemtuzumab</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kardiovaskuläre Erkrankungen, insbesondere arterielle Hypertonie, sind relative Kontraindikation</li> <li>• Thrombozytenaggregationshemmer oder Antikoagulanzen kontraindiziert</li> <li>• Mögliche Verschlechterung anderer Autoimmunerkrankungen</li> </ul>

AV: atrioventrikulär, COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung, DMT: krankheitsmodifizierende Therapie, MS: Multiple Sklerose, PIRA: *Progression Independent of Relapse Activity*, PML: progressive multifokale Leukenzephalopathie, PRES: posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom, SPMS: sekundär progrediente MS, TIA: transiente ischämische Attacke

In Bezug auf den Einfluss des Alters zeigte eine kürzlich veröffentlichte Analyse verschiedener Altersgruppen innerhalb des deutschen MS-Registers, dass bei Patient\*innen  $\geq 55$  Jahre die vaskulären Risikofaktoren Hypertonie und Diabetes sowie Infektionen (z. B. Pneumonie und Harnwegsinfektionen) häufiger auftraten als in der jüngeren Vergleichsgruppe (Abbildung 2). Bemerkenswert ist jedoch, dass lediglich bei 13,2 %

(5.317 von 40.428) der registrierten Daten zu Komorbiditäten verfügbar waren [Goereci et al. 2024]. In einer retrospektiven österreichischen Kohortenstudie, die 1.200 Menschen mit MS im Alter von über 55 Jahren einschloss, wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren bzw. Erkrankungen, psychische Erkrankungen und Schilddrüsenerkrankungen als häufigste Komorbiditäten identifiziert (52 %, 33 % bzw. 22 %).





**Abbildung 2:** Häufigkeit von Komorbiditäten bei Menschen mit MS aus dem deutschen MS-Register in Abhängigkeit von der Altersgruppe; modifiziert nach [Goereci et al. 2024]. < 55 Jahre: n = 3.764, 55 – 64 Jahre: n = 1.160, ≥ 65 Jahre: n = 393. MS: Multiple Sklerose

Dabei zeigte sich, dass Frauen signifikant mehr Komorbiditäten aufwiesen als Männer (3,0 vs. 2,0). Die Studie fand zudem eine Assoziation von der Anzahl an Komorbiditäten mit der Behinderungsprogression gemessen anhand des *Expanded-Disability-Status-Scale*-(EDSS-)Werts. Das Risiko, einen EDSS-Wert von 6 zu erreichen, steigt demnach mit jeder Komorbidität um 22 % an [Zinganell et al. 2024]. Bei älteren Menschen sind also nicht nur immunologische Veränderungen verantwortlich für die Progression, sondern auch typische Komorbiditäten, wie das pathologische Lipidprofil, Hypertonie und Diabetes. Daraus lässt sich folgern, dass Komorbiditäten nicht nur im Zusammenhang mit der Therapiewahl, sondern auch bei der Einschätzung des Krankheitsverlaufs Beachtung finden sollten. Auch die Relevanz einer optimalen Behandlung bestehender Komorbiditäten sowie präventiver Maßnahmen wird so deutlich.

Eine besondere Herausforderung in der alternden MS-Population stellen zerebrovaskuläre Veränderungen dar (zum Beispiel eine vaskuläre Leukenzephalopathie durch eine arterielle Hypertonie), die MS-Läsionen ähneln können. Die Beachtung typischer MS-Merkmale, wie das zentrale Venenzeichen, kann in diesen Fällen eine Differenzierung der bildgebenden Befunde ermöglichen [Vaughn et al. 2019].

Angesichts des Einflusses von Komorbiditäten auf die physischen und psychischen Beeinträchtigungen, die Lebensqualität und letztlich auch auf die Mortalität [Marrie et al. 2023] sollte im Praxisalltag generell auf eine sorgfältige Diagnose und Dokumentation der Begleiterkrankungen geachtet werden. Der geringe Anteil an Personen mit dokumentierten Komorbiditäten im deutschen MS-Register könnte darauf hindeuten, dass diesbezüglich noch Optimierungsbedarf besteht. Menschen mit MS sollten regelmäßig nach Komorbiditäten gefragt werden. Eine enge Kooperation zwischen Neurolog\*innen und Fachkräften anderer Fachgebiete ist in jedem Fall erstrebenswert – sowohl für die Diagnose als auch für die Behandlung von Komorbiditäten. In die Planung der MS-Therapie sollten Komorbiditäten ebenfalls integriert werden. Zu den relevanten Aspekten und konkreten klinischen Situationen gehören unter anderem: i) Aktive Tumorerkrankungen oder Zustand nach Tumorthherapie: In diesem Fall sollte ein\*e Onkolog\*in hinzugezogen werden, um gemeinsam zu beurteilen, inwiefern eine Immuntherapie die Tumorabwehr ungünstig beeinflussen würde. ii) Chronische Wunden, Dekubitus, Schluckstörungen und rezidivierende respiratorische Infekte durch Aspiration sowie Harnwegsinfektionen durch Blasenentleerungsstörungen: Bei einer erhöhten Infektneigung verändert sich das Nutzen-Risiko-Profil einer Immuntherapie und sollte entsprechend neu beurteilt werden. iii) Impfbedarf: Ab einem Alter

von 60 Jahren sieht die Ständige Impfkommission einen erhöhten Impfbedarf und empfiehlt verschiedene, mitunter jährliche Schutzimpfungen [RKI 2024]. Eine Immuntherapie sollte möglichst erst nach Abschluss aller relevanten Impfungen begonnen werden, um eine bestmögliche Impfantwort zu erzielen.

Die gleichzeitige Behandlung von Komorbiditäten und der MS bringt wiederum die Herausforderungen und Belastungen der **Polypharmazie** (Multimedikation) mit sich. Probleme können durch Wechselwirkungen

zwischen den Wirkstoffen, Medikationsfehler, eine erschwerte Adhärenz sowie eine Abnahme der Lebensqualität auftreten. Eine populationsbasierte Beobachtungsstudie aus Kanada zeigte, dass die Wahrscheinlichkeit für Polypharmazie ( $\geq 5$  Medikamente/Tag über  $> 30$  konsekutive Tage) bei Frauen, Personen mit Komorbiditäten und älteren Menschen erhöht ist [Chertcoff et al. 2022]. Zu den Entscheidungsfaktoren hinsichtlich einer geeigneten MS-Therapie gehören daher auch mögliche Wechselwirkungen sowie die Anwendungsart und -häufigkeit der Medikation.

## 4 WAS SIND DIE THERAPEUTISCHEN KONSEQUENZEN?

Die bereits erwähnte deutsche Registeranalyse zeigte, dass Menschen mit MS  $\geq 55$  Jahre einen höheren Behinderungsgrad aufwiesen als die jüngere Vergleichsgruppe. Gleichzeitig waren 39 % der 55- bis 64-Jährigen und 57 % der Ab-65-Jährigen nicht unter einer verlaufsmodifizierenden Therapie [Goereci et al. 2024]. Dies deutet einerseits auf einen ungedeckten therapeutischen Bedarf speziell bei älteren Menschen mit MS hin, andererseits gibt es verschiedene nachvollziehbare Gründe für den zurückhaltenden Einsatz der verfügbaren DMT in der älteren MS-Population. Da die Zulassungsstudien der DMT nur Patient\*innen bis 55 Jahre oder sehr selten bis 60 Jahre einschlossen, fehlen aussagekräftige Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei älteren Menschen mit MS.

### 4.1 WIRKSAMKEIT DER THERAPEUTIKA

Alle aktuell zugelassenen DMT modulieren oder supprimieren das Immunsystem mithilfe eines breiten oder sehr spezifischen Wirkspektrums und greifen dazu meist in der Peripherie an. Zu den bekannten Wirkmechanismen gehören die Verschiebung des Zytokin-Milieus in Richtung eines antiinflammatorischen TH2-Phänotyps sowie die Inhibition der Proliferation, ein Eingriff in die Migration oder die gezielte Depletion von unterschiedlichen Immunzelltypen [Rommer et al. 2019]. Da keine der Therapien eine kurative Wirkung besitzt, ist in der Regel eine Langzeitbehandlung erforderlich. Doch eine anhaltende Immunsuppression könnte bei älteren Betroffenen andere Erkrankungen begünstigen

(s. u.). Darüber hinaus scheinen die antiinflammatorischen Therapeutika im Alter schlechter zu wirken: Dies ist das Ergebnis einer Metaanalyse, die insgesamt 38 klinische Studien zur Wirksamkeit von DMT auf die Krankheitsprogression einschloss. Dem entwickelten Modell zufolge sind die immunmodulatorischen Therapien für die durchschnittlichen MS-Patient\*innen lediglich bis zu einem Alter von etwa 53 Jahren mit einem therapeutischen Vorteil verbunden. Dass ältere Patient\*innen in den untersuchten Studien zahlenmäßig unterrepräsentiert sind, muss bei diesem Modell jedoch relativierend berücksichtigt werden. Studien zu älteren Personen mit MS sind wünschenswert.

Parallel zu den pathomechanistischen Veränderungen wandelt sich auch die klinische Präsentation der MS: Mit dem Alter nimmt die Schubaktivität ab und der Anteil der SPMS-Phänotypen steigt [Goereci et al. 2024]. Die meisten DMT sind jedoch für die Behandlung der SPMS ohne aufgesetzte Schübe nicht zugelassen, da sie nicht in reinen SPMS-Studien untersucht wurden. Es besteht daher ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf für diese Betroffenen. Ein neuer Therapieansatz wird aktuell mit Inhibitoren der Bruton-Tyrosinkinase (BTK) erprobt. Dieses Enzym ist an der Aktivierung von B-Lymphozyten und myeloischen Zellen, darunter periphere Makrophagen und ZNS-residente Mikroglia, beteiligt [Weber et al. 2017]. Aufgrund ihrer geringen Größe sind die BTK-Inhibitoren ZNS-gängig und erlauben so eine Immunmodulation sowohl in der Peripherie als auch im ZNS [Owens et al. 2022].



In der klinischen Entwicklung am weitesten fortgeschritten ist **Tolebrutinib**, ein kovalent bindender irreversibler BTK-Inhibitor. In der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie HERCULES erreichte Tolebrutinib den primären Endpunkt und zeigte bei Patient\*innen mit SPMS ohne Schubaktivität eine Verzögerung bis zum Auftreten einer nach sechs Monaten bestätigten Behinderungsprogression im Vergleich zu Placebo [Pressemitteilung 2024]. Bei Betroffenen mit schubförmiger MS (RMS), die in den Phase-III-Studien GEMINI 1 und 2 eingeschlossen wurden, führte Tolebrutinib gegenüber Teriflunomid zwar nicht zu einer signifikanten Reduktion der jährlichen Schubrate (primärer Endpunkt), doch auch in diesen Studien zeigte sich eine Verzögerung bis zur bestätigten Behinderungsprogression [Pressemitteilung 2024]. Interessant wird diesbezüglich auch die PERSEUS-Studie (NCT04458051), die Tolebrutinib bei Patient\*innen mit PPMS untersucht. Ergebnisse hierzu werden für 2025 erwartet. Neben Tolebrutinib wird aktuell auch Fenebrutinib bei Menschen mit progredienter MS (in diesem Fall PPMS) untersucht, Ergebnisse der Phase-III-Studie (NCT04544449) sind jedoch noch nicht veröffentlicht worden.

## 4.2 RISIKEN DER THERAPEUTIKA

Die aktuell zugelassenen MS-Therapien werden entsprechend der in den Zulassungsstudien erzielten Schubratenreduktion in drei unterschiedliche Wirksamkeitskategorien eingeteilt [Hemmer et al. 2023]. Die Krankheitsaktivität sollte Einfluss auf die Auswahl der Immuntherapie haben. Neben einer am konkreten Bedarf ausgerichteten Therapie („*Treat to Target*“) tritt in den letzten Jahren der primäre Einsatz hochaktiver Medikamente („*Hit Hard and Early*“) in den Vordergrund. Auf der Grundlage zunehmender Evidenz [Spelman et al. 2021] besteht derzeit die Tendenz zur bevorzugten Anwendung einer frühen intensiven Therapie, um das therapeutische Fenster bestmöglich zu nutzen und eine Behinderungsprogression frühzeitig zu verhindern bzw. aufzuschieben [Wiendl et al. 2021]. Gleichzeitig werden die Patient\*innen dank der verbesserten Therapiemöglichkeiten heute gesünder älter. Es stellt sich hinsichtlich der Therapiedauer jedoch die Frage, wie lange eine immunsuppressive Therapie bei einer mit dem Alter zunehmenden Infekt- und Tumorneigung sicher durchgeführt werden kann.

So sind bei älteren Betroffenen **additive oder synergistische Effekte von Immunseneszenz und Immuntherapie** vorstellbar, die das Abwehrsystem schwächen und die Risiken erhöhen. Beispielsweise nehmen Reaktivierungen des **Varizella-Zoster-Virus (VZV)** mit dem Alter zu, was das ohnehin vorhandene therapieassoziierte Risiko einer VZV-Reaktivierung unter einigen DMT zusätzlich erhöhen könnte [Schweitzer et al. 2019]. Die **progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)**, verursacht durch eine John-Cunningham-Virus-(JCV-) Infektion, ist ein weiterer Sicherheitsaspekt, der insbesondere in Verbindung mit Natalizumab beobachtet wird. Der Nachweis von JCV-Antikörpern stellt das Standardverfahren zur Beurteilung des PML-Risikos dar und die JCV-Seroprevalenz nimmt mit steigendem Alter zu [Olsson et al. 2013, Warnke et al. 2013]. Gleichzeitig gibt es einzelne Fälle, die darauf hindeuten, dass aufgrund einer eingeschränkten humoralen Immunantwort eine wirksame JCV-Antikörper-Produktion bei älteren Patient\*innen ausbleiben und die Bestimmung dieses Risikofaktors im Alter weniger verlässlich sein könnte [Gagne Brosseau et al. 2016, Grebenciucova und Berger 2017]. Eine italienische Registerstudie, die PML-Fälle unter Natalizumab-Therapie untersuchte, fand zudem heraus, dass Patient\*innen, bei denen die Infektion bereits früh während der Behandlung diagnostiziert wurde, signifikant älter waren als Betroffene mit einer späten PML-Diagnose [Prosperini et al. 2016]. Darüber hinaus ist die PML bei älteren Personen mit schwerwiegenderen Folgen verbunden als bei jüngeren [Blankenbach et al. 2019]. Ältere MS-Patient\*innen haben tendenziell geringere Lymphozytenwerte als jüngere und weisen somit ein erhöhtes Risiko für eine DMT-induzierte Lymphopenie auf. Lymphopenien, insbesondere T-Zell-Lymphopenien im ZNS, sind im Allgemeinen wiederum mit einem erhöhten PML-Risiko verbunden. Doch entscheidend für das Auftreten einer PML unter bestimmten DMT scheinen spezifische Verluste der Lymphozytenfunktion zu sein, die durch altersbedingte Immunseneszenz verstärkt werden können [Mills und Mao-Draayer 2018].

Hinsichtlich des **Neoplasierisikos** im Kontext von DMT und Altern zeigte eine Metaanalyse, die 45 randomisierte klinische Studien zu derzeit zugelassenen DMT einschloss, ein erhöhtes Risiko für Tumorerkrankungen unter depletierenden DMT gegenüber anderen DMT, das ab einem Alter von über 45 Jahren relevant wird [Prosperini et al.

2021]. Bei einer entsprechenden Behandlung älterer Menschen sind daher Maßnahmen zur Prävention empfehlenswert. Dazu gehören insbesondere Interventionen zur Raucher\*innenentwöhnung sowie ein regelmäßiges Hautkrebscreening und intensiviertes Zervixkarzinom-Screening [Schweitzer et al. 2019]. Generell sollten die vom Bundesministerium für Gesundheit empfohlenen Untersuchungen zur Krebsfrüherkennung durchgeführt werden. Darüber hinaus wird bei älteren MS-Patient\*innen aufgrund des Risikoprofils sowie einer veränderten Pharmakokinetik und -dynamik allgemein eine engmaschigere Überwachung empfohlen [Hemmer et al. 2023].

### 4.3 ABSETZEN ODER DEESKALATION DER THERAPIE

Vor dem Hintergrund eines sich verändernden Nutzen-Risiko-Profiles von DMT mit zunehmendem Alter der Patient\*innen stellt sich die Frage, ob bei älteren Betroffenen ohne nachweisbare Krankheitsaktivität das **Absetzen der MS-Therapie** in Betracht gezogen werden kann. Dies wurde bzw. wird in den drei prospektiven, randomisierten, kontrollierten klinischen Absetzstudien DISCO-MS, DOT-MS und STOP-I-SEP untersucht. Bei **DISCO-MS** handelt es sich um eine Nichtunterlegenheitsstudie, in die 259 Menschen mit MS (alle Subtypen)  $\geq 55$  Jahre ohne Schub in den zurückliegenden fünf Jahren oder ohne neue MRT-Läsion in den letzten drei Jahren eingeschlossen wurden. Primärer Endpunkt war der prozentuale Anteil der Personen mit einem neuen Krankheitsereignis, definiert als klinischer Schub oder neue oder sich vergrößernde T2-Läsion. Nach zwei Jahren hatten 16 von 131 Teilnehmenden (12,2 %), die die Therapie beendet hatten, und sechs von 128 Teilnehmenden (4,7 %) mit fortgesetzter Behandlung ein neues Krankheitsereignis erlitten. In dieser Studie konnte eine Nichtunterlegenheit der Therapieunterbrechung gegenüber einer Fortsetzung nicht gezeigt werden [Corboy et al. 2023].

Zu den Einschlusskriterien von **DOT-MS**, ebenfalls eine Nichtunterlegenheitsstudie, gehörte ein Alter von mindestens 18 Jahren sowie eine diagnostizierte MS mit schubförmigem Beginn, die in den zurückliegenden fünf Jahren keine Krankheitsaktivität in Form von Schüben oder MRT-Aktivität aufwies. Verglichen wurde hier das Absetzen oder Fortsetzen der Erstlinien-DMT, wobei die

Anzahl an Teilnehmenden mit entzündlicher Krankheitsaktivität (bestätigter klinischer Schub oder  $\geq 3$  neue T2-Läsionen oder  $\geq 2$  kontrastmittelaufnehmende Läsionen) den primären Endpunkt darstellte. Die Studie wurde vorzeitig beendet, da die Krankheitsaktivität nach dem Absetzen der Therapie die vordefinierte Grenze überschritt. Bis dahin wurden 89 Patient\*innen mit einem Durchschnittsalter von 53,5 Jahren eingeschlossen. Von den 45 Teilnehmenden, die die Therapie absetzten, wurde bei sechs Personen eine Krankheitsaktivität festgestellt, wohingegen dies bei keinem der 44 Teilnehmenden in der Vergleichsgruppe der Fall war. Im Median dauerte es neun Monate bis zum Auftreten der Krankheitsaktivität [Coerver et al. 2023].

Von der **STOP-I-SEP-Studie** liegen aktuell noch keine Ergebnisse vor. Geplant ist der Einschluss von etwa 250 SPMS-Patient\*innen im Alter von über 50 Jahren, bei denen keine Hinweise auf eine fokale Inflammation (klinischer Schub oder kontrastmittelaufnehmende Läsionen) über drei Jahre vorliegen. Die Teilnehmenden werden wie in den zuvor beschriebenen Studien auf ein Absetzen oder Fortsetzen der Therapie randomisiert. Der primäre Endpunkt der Studie ist die bestätigte Behinderungsprogression nach zwei Jahren gemessen anhand des EDSS-Wertes. Diesbezüglich wird ein Abschluss der Studie für das Jahr 2026 erwartet [Clinical-Trials.gov 2023].

Zusammenfassend konnten aus diesen Absetzstudien keine eindeutigen Empfehlungen abgeleitet werden. Die S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) kommt bei diesem Thema zu dem Schluss, dass aufgrund unzureichender Studiendaten auch bei fehlender Krankheitsaktivität über fünf Jahre keine allgemeine Empfehlung zur **Deeskalation** der Therapie mit Natalizumab, Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren oder CD20-Antikörpern gegeben werden kann. Entscheidungen zur Therapiedauer sollten bei diesen Patient\*innen individuell getroffen werden [Hemmer et al. 2023]. Als Alternative zu einem vollständigen Verzicht auf eine DMT wäre in diesen Fällen die Deeskalation auf eine Basistherapie denkbar, die in der Regel als risikoärmer eingeschätzt wird. Es fehlen zu dieser Strategie jedoch noch Daten randomisierter klinischer Studien. Bei Patient\*innen, die unter der Therapie mit einem Wirkstoff der Wirksamkeitskategorie 1 (Beta-Interferone, Dimethylfumarat, Diroximelfumarat, Glatirameracetat, Terifluno-

mid) über fünf Jahre keine Krankheitsaktivität aufwiesen und auch bereits vor Beginn der Immuntherapie eine geringe Krankheitsaktivität gezeigt hatten, kann laut Leitlinie bei entsprechendem Wunsch hingegen eine Therapiepause erwogen werden [Hemmer et al. 2023].

Um individuell angepasste Entscheidungen für oder gegen eine Therapie-Deeskalation treffen zu können, werden **prognostische Faktoren** für den weiteren Krankheitsverlauf nach Absetzen der Behandlung benötigt. Solche wurden beispielsweise in einer retrospektiven Analyse eines österreichischen MS-Registers identifiziert. Ein Alter über 45 Jahre zum Zeitpunkt des Absetzens, das Fehlen von Schüben über vier oder mehr Jahre unter der DMT und das Fehlen kontrastmittelaufnehmender Läsionen waren mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für Schubfreiheit nach Beendigung der DMT verbunden. In Kombination wiesen die beiden erstgenannten Faktoren sogar eine *Hazard Ratio* von 0,06 auf [Bsteh et al. 2017]. Daten des globalen MS-Registers MSBase sprechen ebenfalls für einen prognostischen Wert des Alters und der Schubaktivität im Jahr vor dem Absetzen. So reduzierte sich die Schubrate in der Post-DMT-Phase für jedes zusätzliche Altersjahr zum Zeitpunkt des Absetzens um 3 % und Patient\*innen ohne Schub im Vorjahr hatten ein 50 % geringeres Schubrisiko nach

dem Therapieende. Als prognostisch für die Krankheitsprogression zeigten sich wiederum die Behinderung bei Baseline und die Krankheitsprogression innerhalb von drei Jahren vor dem Absetzen [Kister et al. 2018]. Eine Analyse speziell von Menschen  $\geq 50$  Jahre aus drei deutschen Kohortenstudien zeigte, dass ein Schub bei Baseline mit fortbestehender Krankheitsaktivität und einem erhöhten Risiko für das Auftreten von PIRA verbunden war. Ein höheres Alter und das Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren wurden als Risikofaktoren für die Krankheitsprogression identifiziert [Pfeuffer et al. 2024]. Bsteh und Kollegen entwickelten und validierten auf Basis von zwei prospektiv erhobenen Beobachtungsdatensätzen ein Instrument zur Risikoabschätzung für die Reaktivierung der Krankheitsaktivität nach dem Absetzen von Beta-Interferonen oder Glatirameracetat. Der sogenannte **VIAADISC<sup>1</sup>-Score** berücksichtigt Alter, MRT-Aktivität und Dauer der klinischen Stabilität, wie in Tabelle 2 gezeigt. Damit lassen sich Gruppen mit einem geringen, mittleren und hohen Risiko für eine Krankheitsreaktivierung innerhalb von fünf Jahren nach dem Behandlungsende identifizieren (Tabelle 3). Der VIAADISC-Score kann so Betroffene und Behandelnde bei der gemeinsamen Entscheidungsfindung in Bezug auf die Beendigung einer Beta-Interferon- oder Glatirameracetat-Therapie unterstützen [Bsteh et al. 2021].

**Tabelle 2:** Zusammensetzung des VIAADISC-Scores; modifiziert nach [Bsteh et al. 2021].

Prognosefaktor	Zugewiesener Risikowert
<b>Alter beim Absetzen</b>	
< 45 Jahre	2
$\geq 45$ und < 55 Jahre	1
$\geq 55$ Jahre	0
<b>MRT-Aktivität beim Absetzen</b>	
$\geq 3$ neue/sich vergrößernde T2-Läsionen oder $\geq 1$ kontrastmittelaufnehmende Läsion	2
< 3 neue/sich vergrößernde T2-Läsionen und keine kontrastmittelaufnehmende Läsion	0
<b>Dauer der Krankheitsstabilität</b>	
< 4 Jahre	2
$\geq 4$ und < 8 Jahre	1
$\geq 8$ Jahre	0
<b>VIAADISC-Score</b>	<b>0 – 6</b>

MRT: Magnetresonanztomografie, VIAADISC: Vienna Innsbruck DMT discontinuation score based on age, activity on MRI, and duration in stable course

<sup>1</sup>Vienna Innsbruck DMT discontinuation score based on age, activity on MRI, and duration in stable course

**Tabelle 3:** Abschätzung des Risikos für eine Krankheitsreaktivierung nach Absetzen von Beta-Interferonen oder Glatirameracetat mithilfe des VIAADISC-Scores; modifiziert nach [Bsteh et al. 2021].

VIAADISC-Score	Wahrscheinlichkeit einer Krankheitsreaktivierung
0 – 1	Gering (7 %)
2	Mittel (38 %)
3 – 5	Hoch (85 %)

VIAADISC: Vienna Innsbruck DMT discontinuation score based on age, activity on MRI, and duration in stable course

## 5 FAZIT

Der Anteil älterer Personen mit MS nimmt zu, und diese Personengruppe bringt eine Reihe von Besonderheiten mit sich, die bei der Versorgung und Therapie zu berücksichtigen sind. Zu den Veränderungen der Erkrankung selbst gehören ein Rückgang der akuten Inflammation und eine Zunahme der Neurodegeneration bei Erschöpfung der zerebralen Kompensationsmechanismen. *Slowly Expanding Lesions* und PRL sind pathologische bildgebende Befunde, die mit neurodegenerativen Prozessen bei MS in Zusammenhang stehen. Mit dem Auftreten von Immunseneszenz und Komorbiditäten verändern sich zudem die Begleitumstände bei älteren Patient\*innen – Einflüsse, die zunehmend

bei der Therapiewahl und Überwachung berücksichtigt werden müssen. Unter diesen Umständen verändert sich auch das Nutzen-Risiko-Profil der aktuell verfügbaren DMT, was eine regelmäßige Neubewertung erforderlich macht. Eine Therapie-Deeskalation oder ein Absetzen der Therapie sollte unter Berücksichtigung des Alters der Personen mit MS, der Zeit ohne Krankheitsaktivität (klinisch, bildgebend) sowie des Wunsches der Betroffenen individuell erwogen werden. Nach einer Deeskalation sind regelmäßige klinische Untersuchungen und MRT-Kontrollen erforderlich, zunächst alle sechs Monate, später alle zwölf Monate [Hemmer et al. 2023].

## 6 LITERATUR

- Aprahamian T**, Takemura Y, Goukassian D, et al. Ageing is associated with diminished apoptotic cell clearance in vivo. *Clin Exp Immunol* 2008;152(3):448-55
- Azevedo CJ**, Cen SY, Khadka S, et al. Thalamic atrophy in multiple sclerosis: a magnetic resonance imaging marker of neurodegeneration throughout disease. *Ann Neurol* 2018;83(2):223-34
- Blankenbach K**, Schwab N, Hofner B, et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in Germany. *Neurology* 2019;92(19):e2232-e9
- 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):1241-8
- Bsteh G**, Hegen H, Riedl K, et al. Quantifying the risk of disease reactivation after interferon and glatiramer acetate discontinuation in multiple sclerosis: the VIAADISC score. *Eur J Neurol* 2021;28(5):1609-16
- 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
- Chertcoff A**, Ng HS, Zhu F, et al. Polypharmacy and multiple sclerosis: a population-based study. *Mult Scler J* 2022;29(1):107-18
- ClinicalTrials.gov**. Disease modifying therapies withdrawal in inactive secondary progressive multiple sclerosis patients older than 50 years (STOP-I-SEP). 2023. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03653273>. Abgerufen am 11.09.2024
- Coerver E**, Fung WH, de Beukelaar J, et al. Discontinuation of first-line disease-modifying therapy in stable multiple sclerosis (DOT-MS): an early terminated multicenter randomized controlled trial (O099/1281). *Mult Scler J* 2023;29(3\_suppl):4-136
- Corboy JR**, Fox RJ, Kister I, et al. Risk of new disease activity in patients with multiple sclerosis who continue or discontinue disease-modifying therapies (DISCOMS): a multicentre, randomised, single-blind, phase 4, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2023;22(7):568-77
- DiMauro KA**, Swetlik C und Cohen JA. Management of multiple sclerosis in older adults: review of current evidence and future perspectives. *J Neurol* 2024;271(7):3794-805
- Dwyer MG**, Bergsland N, Ramasamy DP, et al. Atrophied brain lesion volume: a new imaging biomarker in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2018;28(5):490-5
- Eschborn M**, Pawlitzki M, Wirth T, et al. Evaluation of age-dependent immune signatures in patients with multiple sclerosis. *Neuro Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021;8(6):1094
- Eshaghi A**, Prados F, Brownlee WJ, et al. Deep gray matter volume loss drives disability worsening in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2018;83(2):210-22
- Filippi M**, Bar-Or A, Piehl F, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4(1):43
- Filippi M**, Preziosa P, Barkhof F, et al. The ageing central nervous system in multiple sclerosis: the imaging perspective. *Brain* 2024;147(11):3665-80
- Fisher E**, Lee JC, Nakamura K, et al. Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Ann Neurol* 2008;64(3):255-65
- Franceschi C**, Garagnani P, Vitale G, et al. Inflammaging and 'garb-aging'. *Trends Endocrinol Metab* 2017;28(3):199-212
- Gagne Brosseau MS**, Stobbe G und Wundes A. Natalizumab-related PML 2 weeks after negative anti-JCV antibody assay. *Neurology* 2016;86(5):484-6
- Goereci Y**, Ellenberger D, Rommer P, et al. Persons with multiple sclerosis older than 55 years: an analysis from the German MS registry. *J Neurol* 2024;271(6):3409-16
- Grebenciucova E** und Berger JR. Immunosenescence: the role of aging in the predisposition to neuro-infectious complications arising from the treatment of multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17(8):61
- Grytten N**, Aarseth JH, Lunde HM, et al. A 60-year follow-up of the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Hordaland County, Western Norway. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87(1):100-5
- Habbestad A**, Willumsen JS, Aarseth JH, et al. Increasing age of multiple sclerosis onset from 1920 to 2022: a population-based study. *J Neurol* 2024;271(4):1610-7
- Hemmer B**, Bayas A, Berthele A, et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie. 2023. [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien). Abgerufen am 15.11.2024
- Kappos L**, Wolinsky JS, Giovannoni G, et al. Contribution of relapse-independent progression vs relapse-associated worsening to overall confirmed disability accumulation in typical relapsing multiple sclerosis in a pooled analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA Neurol* 2020;77(9):1132-40
- Kingwell E**, Zhu F, Marrie RA, et al. High incidence and increasing prevalence of multiple sclerosis in British Columbia, Canada: findings from over two decades (1991 – 2010). *J Neurol* 2015;262(10):2352-63
- 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;391:72-6
- Kuhlmann T**, Moccia M, Coetzee T, et al. Multiple sclerosis progression: time for a new mechanism-driven framework. *Lancet Neurol* 2023;22(1):78-88
- Marrie RA**, Cohen J, Stuve O, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: overview. *Mult Scler* 2015;21(3):263-81
- Marrie RA**, Fisk JD, Fitzgerald K, et al. Etiology, effects and management of comorbidities in multiple sclerosis: recent advances. *Front Immunol* 2023;14:1197195
- Marrie RA**, Yu N, Blanchard J, et al. The rising prevalence and changing age distribution of multiple sclerosis in Manitoba. *Neurology* 2010;74(6):465-71
- Mills EA** und Mao-Draayer Y. Aging and lymphocyte changes by immunomodulatory therapies impact PML risk in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2018;24(8):1014-22
- Motte J** und Gold R. Multiple Sklerose: Besonderheiten im höheren Alter. *Dtsch Arztebl International* 2023;120(50):[6]

- Mouresan EF**, Mentesisidou E, Berglund A, et al. Clinical characteristics and long-term outcomes of late-onset multiple sclerosis: a swedish nationwide study. *Neurology* 2024;102(6):e208051
- Nasiri 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
- Neatu M**, Hera-Drăguț A, Ioniță I, et al. Understanding the complex dynamics of immunosenescence in multiple sclerosis: from pathogenesis to treatment. *Biomedicines* 2024;12(8):1890
- Nicaise AM**, Wagstaff LJ, Willis CM, et al. Cellular senescence in progenitor cells contributes to diminished remyelination potential in progressive multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019;116(18):9030-9
- Olsson T**, Achiron A, Alfredsson L, et al. Anti-JC virus antibody prevalence in a multinational multiple sclerosis cohort. *Mult Scler* 2013;19(11):1533-8
- Owens TD**, Smith PF, Redfern A, et al. Phase 1 clinical trial evaluating safety, exposure and pharmacodynamics of BTK inhibitor tolebrutinib (PRN2246, SAR442168). *Clin Transl Sci* 2022;15(2):442-50
- Pawlitzki M** und Meuth SG. MS-Therapie im Alter – Was gilt es zu bedenken? *DNP* 2020;21(6):36-41
- Perdaens O** und van Pesch V. Molecular mechanisms of immunosenescence and inflammation: relevance to the immunopathogenesis and treatment of multiple sclerosis. *Front Neurol* 2021;12:811518
- Pfeuffer S**, Wolff S, Aslan D, et al. Association of clinical relapses with disease outcomes in multiple sclerosis patients older than 50 years. *Neurology* 2024;103(2):e209574
- Pressemitteilung**. Tolebrutinib meets primary endpoint in HERCULES phase 3 study, the first and only to show reduction in disability accumulation in non-relapsing secondary progressive multiple sclerosis. 2024. <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2024/2024-09-02-05-00-00-2938875>. Abgerufen am 11.09.2024
- Prosperini L**, de Rossi N, Scarpazza C, et al. Natalizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: findings from an Italian independent registry. *PLoS One* 2016;11(12):e0168376
- Prosperini L**, Haggiag S, Tortorella C, et al. Age-related adverse events of disease-modifying treatments for multiple sclerosis: a meta-regression. *Mult Scler* 2021;27(9):1391-402
- Prosperini L**, Lucchini M, Ruggieri S, et al. Shift of multiple sclerosis onset towards older age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022;93(10):1137
- RKI**. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut 2024. *Epid Bull* 2024;4
- Rommer PS**, Milo R, Han MH, et al. Immunological aspects of approved MS therapeutics. *Front Immunol* 2019;10:1564
- Scalfari A**, Traboulsee A, Oh J, et al. Smouldering-associated worsening in multiple sclerosis: an international consensus statement on definition, biology, clinical implications, and future directions. *Ann Neurol* 2024;96(5):826-45
- 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
- Sim FJ**, Zhao C, Penderis J, et al. The age-related decrease in CNS remyelination efficiency is attributable to an impairment of both oligodendrocyte progenitor recruitment and differentiation. *J Neurosci* 2002;22(7):2451-9
- Spelman T**, Magyari M, Piehl F, et al. Treatment escalation vs immediate initiation of highly effective treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: data from 2 different national strategies. *JAMA Neurol* 2021;78(10):1197-204
- Stern Y**, Barnes CA, Grady C, et al. Brain reserve, cognitive reserve, compensation, and maintenance: operationalization, validity, and mechanisms of cognitive resilience. *Neurobiol Aging* 2019;83:124-9
- 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
- Vollmer TL**, Nair KV, Williams IM, et al. Multiple sclerosis phenotypes as a continuum: the role of neurologic reserve. *Neurol Clin Pract* 2021;11(4):342-51
- Warnke C**, Ramanujam R, Plavina T, et al. Changes to anti-JCV antibody levels in a Swedish national MS cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(11):1199-205
- Weber ANR**, Bittner Z, Liu X, et al. Bruton's tyrosine kinase: an emerging key player in innate immunity. *Front Immunol* 2017;8:1454
- Wiendl H**, Gold R, Berger T, et al. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (white paper). *Ther Adv Neurol Disord* 2021;14:17562864211039648
- Zeydan B**, Gu X, Atkinson EJ, et al. Cervical spinal cord atrophy: an early marker of progressive MS onset. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018;5(2):e435
- Zinganel A**, Göbel G, Berek K, et al. Multiple sclerosis in the elderly: a retrospective cohort study. *J Neurol* 2024;271(2):674-87





<https://cmemedipoint.de/neurologie/multiple-sklerose-im-alter/>

## LERNKONTROLLFRAGEN

Die Lernkontrollfragen lassen sich **online** beantworten.

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

**1. Bei welchem Alter der Betroffenen zum Zeitpunkt der Diagnose einer Multiplen Sklerose (MS) wird die Bezeichnung *Late Onset MS (LOMS)* verwendet?**

- a. 30 – 40 Jahre
- b. 40 – 50 Jahre
- c. 50 – 60 Jahre
- d. 60 – 70 Jahre
- e. > 70 Jahre

**2. Welche Aussage zur Neuroinflammation und Neurodegeneration ist falsch?**

- a. Eine schubabhängige Verschlechterung (*Relapse-Associated Worsening, RAW*) steht insbesondere bei älteren Betroffenen mit langer Erkrankungs-dauer im Vordergrund.
- b. Eine wichtige Rolle bei RAW spielen die T- und B-Lymphozyten des adaptiven Immunsystems.
- c. *Smouldering-Associated Worsening (SAW)* kann bereits von Beginn an zu irreversiblen Funktionsverlusten beitragen.
- d. SAW umfasst neben motorischen Defiziten auch weitere Symptome, die sich schubunabhängig verschlechtern.
- e. SAW ist durch eine chronische, „schwelende“ Inflammation gekennzeichnet.

**3. Welche Aussage zu Läsionen und Bildgebung ist richtig?**

- a. Im Zusammenhang mit RAW sind sich langsam ausdehnende Läsionen (*Slowly Expanding Lesions*) die wichtigsten Befunde in der Bildgebung.
- b. *Paramagnetic Rim Lesions* lassen sich magnetresonanztomografisch mithilfe suszeptibilitäts-gewichteter Bildgebung visualisieren.
- c. Kortikale Läsionen spielen bei der MS keine Rolle.
- d. Menschen mit sekundär progredienter MS (SPMS) weisen in der Regel ein gleiches Maß an kortikaler Atrophie auf wie Patient\*innen mit schubförmig remittierender MS (RRMS).
- e. Krankheitsbedingte und altersbedingte Hirnatrophie lassen sich gut unterscheiden.

**4. Was gehört nicht zu den Veränderungen im Zusammenhang mit der Immunseneszenz?**

- a. Reduktion der Anzahl naiver T-Lymphozyten
- b. Verschiebung innerhalb der hämatopoetischen Stammzellen von der lymphoiden hin zur myeloiden Entwicklungslinie
- c. Umkehrung des Verhältnisses von CD4<sup>+</sup>- und CD8<sup>+</sup>-T-Zellen
- d. Reduktion der Anzahl von peripheren CD19<sup>+</sup>-B-Zellen
- e. Gesteigerte Diversität und Affinität von Antikörpern

### 5. Welche Aussage zum *Inflammaging* ist falsch?

- a. Es handelt sich um eine geringgradige, sterile, chronische Entzündung im Alter.
- b. Es stellt sich in erster Linie in Form einer gesteigerten Aktivität zytotoxischer T-Zellen dar.
- c. Zu den Ursachen gehört eine andauernde Antigenpräsenz, z. B. aufgrund persistierender Virusinfektionen.
- d. Die Ansammlung von Zellresten und die Akkumulation fehlgefalteter Proteine trägt zum *Inflammaging* bei.
- e. Eine Dysbiose des Darms kann zu den Ursachen gehören.

### 6. Für welche krankheitsmodifizierende(n) Therapie(n) (DMT) stellen einige kardiale Erkrankungen **Kontraindikationen** dar?

- a. Interferon-beta, Glatirameracetat
- b. Dimethylfumarat, Diroximelfumarat
- c. Teriflunomid
- d. Fingolimod, Ozanimod, Ponesimod, Siponimod
- e. Natalizumab

### 7. Welche der folgenden Erkrankungen gehörte einer Metaanalyse zufolge zu den **Komorbiditäten mit der höchsten Prävalenz bei Menschen mit MS?**

- a. Hypertonie
- b. Hyperkaliämie
- c. Morbus Crohn
- d. Hepatitis-B-Infektion
- e. Migräne

### 8. Welche Aussage zur Wirksamkeit der MS-Therapeutika ist falsch?

- a. Alle aktuell zugelassenen DMT modulieren oder supprimieren das Immunsystem.
- b. Wirkort der meisten aktuell zugelassenen DMT ist die Peripherie.
- c. Keine der Therapien hat eine kurative Wirkung.
- d. Die antiinflammatorischen Therapeutika scheinen im Alter besser zu wirken.
- e. Die meisten DMT sind für die Behandlung der SPMS ohne aufgesetzte Schübe nicht zugelassen.

### 9. Welche Wirkstoffklasse repräsentiert einen **neuen Therapieansatz zur Behandlung der MS durch Immunmodulation in der Peripherie und im zentralen Nervensystem?**

- a. Januskinase-Inhibitoren
- b. Inhibitoren des Kolonie-stimulierender-Faktor-1-Rezeptors
- c. Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren
- d. Milztyrosinkinase-Inhibitoren
- e. Phosphatidylinositol-3-Kinase-Inhibitoren

### 10. Welche Aussage zum Absetzen der MS-Therapie ist **richtig?**

- a. In der DISCO-MS-Studie konnte eine Nichtunterlegenheit der Therapieunterbrechung gegenüber einer Fortsetzung gezeigt werden.
- b. In der DOT-MS-Studie blieb die Krankheitsaktivität nach dem Absetzen der Therapie unterhalb der vordefinierten Grenze.
- c. Die STOP-I-SEP-Studie untersucht das Absetzen der Therapie bei Patient\*innen mit RRMS im Alter von über 40 Jahren.
- d. Als Alternative zu einem vollständigen Verzicht auf eine DMT wäre eine Deeskalation auf eine Basistherapie denkbar.
- e. Laut Leitlinie kommt auch bei Patient\*innen, die unter der Therapie mit einem Wirkstoff der Wirksamkeitskategorie 1 über fünf Jahre keine Krankheitsaktivität aufwiesen und vor Beginn der Therapie eine geringe Krankheitsaktivität hatten, eine Therapiepause nicht infrage.

## IMPRESSUM

### AUTOR

**Dr. med. Thomas Schulten**

Klinik für Neurologie und Geriatrie

Klinikum Leverkusen gGmbH

Leverkusen

### INTERESSENKONFLIKTE

Honorare für Beratung und/oder Vorträge während der letzten 5 Jahre:

Almirall Hermal GmbH, Bayer Vital GmbH, Biogen GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, GAIA AG,

Janssen-Cilag GmbH, Merck Healthcare Germany GmbH, Novartis Pharma GmbH, Roche Pharma AG, Sanofi-Aventis

Deutschland GmbH, Teva GmbH.

### REDAKTION & LAYOUT

Dr. Martina Reitz & Lisa Sander

KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Bayer Vital GmbH mit insgesamt 20.681 € finanziert.  
Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

### BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachter\*innen auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jede\*r Gutachter\*in unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf [www.cmemedipoint.de](http://www.cmemedipoint.de) online verfügbar.