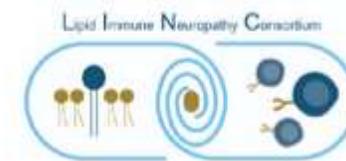
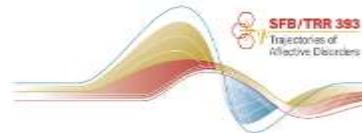
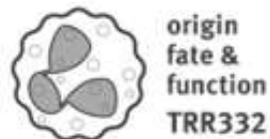


Neues zur Multiplen Sklerose

Univ.-Prof. Dr. Luisa Klotz

Klinik für Neurologie mit Institut für translationale Neurologie

Universitätsklinikum Münster



Darlegung potentieller Interessenkonflikte

Der Inhalt des folgenden Vortrages ist Ergebnis des Bemühens um größtmögliche Objektivität und Unabhängigkeit. Als Referent weise ich darauf hin, dass es persönliche Verbindungen zu Unternehmen gibt, deren Produkte im Kontext des folgenden Vortrages von Interesse sind. Dabei handelt es sich um die folgenden Unternehmen und Verbindungen:

Unternehmen	Verbindungen (Honorar für Vortrags-, Autoren- Gutachter- oder Beratertätigkeiten; Honorar für Vorbereitung von Fortbildungen; Erstattung von Reise- oder Übernachtungskosten; Erstattung von Teilnahmegebühren an Fortbildungen; Patente; Gelder aus Lizenzen/Tantiemen; Honorar für Durchführung von Auftragsstudien; Erhalt von Forschungsgeldern; andere)
Amgen, Alexion, Argenx, Bayer, Biogen, Bristol Myers Squibb, Grifols, Hexal, Horizon, Janssen, Merck Serono, Novartis, Roche, Sandoz, Sanofi Genzyme, Santhera, Teva und Viatris.	

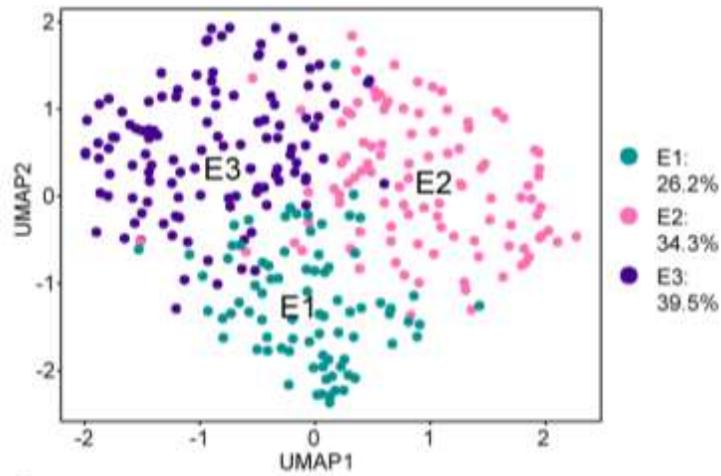
....es gibt keine neue zugelassene Therapie bei der MS....

ABER

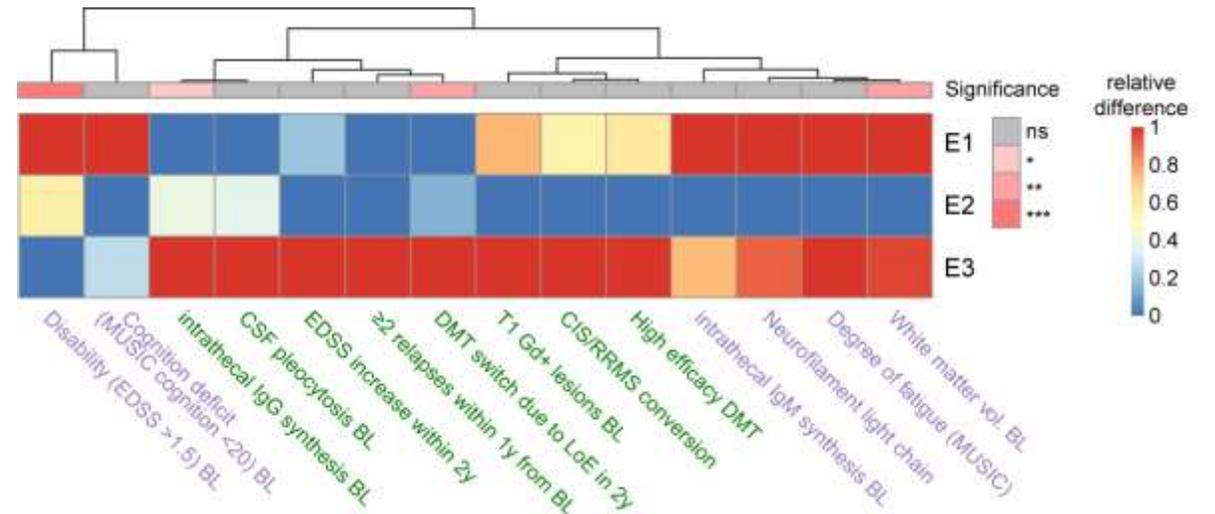
- Neues aus der Forschung – Identifikation von MS Subgruppen mit prognostischer Implikation sowie von myeloiden Progressionssignaturen
- Die neuen McDonald Kriterien
- Neues zu Biomarkern der MS – Nfl bald in der klinischen Praxis?
- Neue Perspektiven für die Immuntherapie der MS Progression

1 - Identifikation von MS Subtypen anhand von Immunsignaturen im Blut

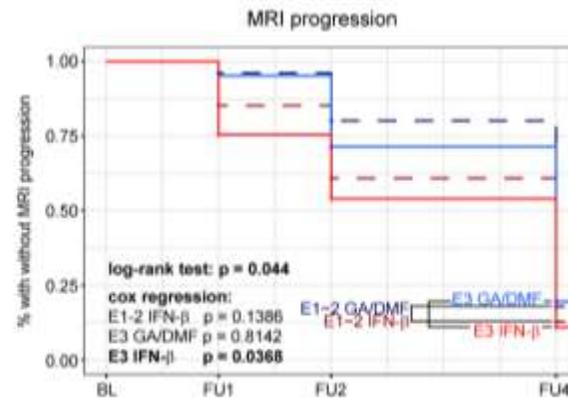
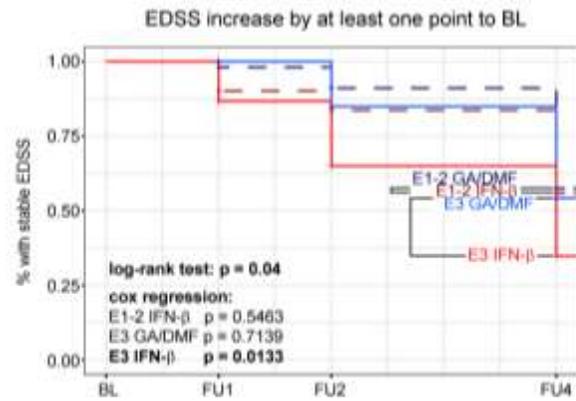
Identifikation von 3 MS Subtypen



Assoziation mit Krankheitstrajektorien



Unterschiedliches Therapieansprechen der 3 Subtypen



Number at risk

E1-2 GA/DMF	52	52	42	27
E1-2 IFN- β	61	61	42	24
E3 GA/DMF	21	21	20	11
E3 IFN- β	45	45	28	15

Number at risk

E1-2 GA/DMF	52	52	42	27
E1-2 IFN- β	61	61	42	24
E3 GA/DMF	21	21	20	11
E3 IFN- β	45	45	28	16

3 - die neuen McDonald Kriterien

N. opticus kann als **5. Lokalisation zur Erfüllung der DIS** dienen, wenn Pathologie nicht anders zu erklären

- MRT: MS-typische **kurzstreckige** Läsion (keine Chiasma-Beteiligung, Perineuritis, langstreckige Läsion)
- pathologische **VEP**, **pathologisches OC**

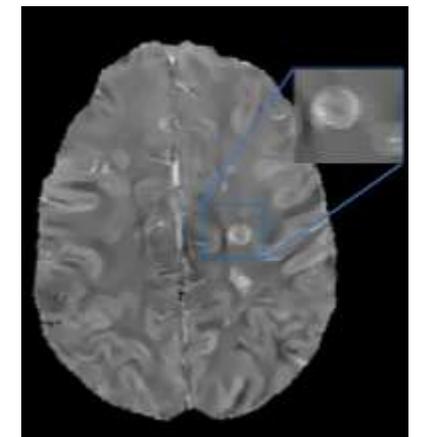
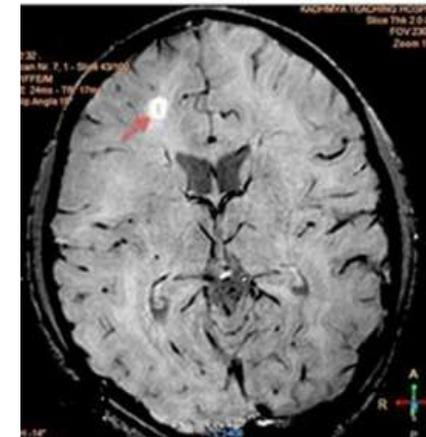
Die Dissemination in time kann unter Umständen ersetzt werden

Typische Klinik + Nachweis typischer Läsionen in ≥ 4 Lokalisationen

Typische Klinik + DIS + Nachweis ≥ 6 CVS

Typische Klinik + Nachweis typischer Läsionen in einer Lokalisation

+ Nachweis ≥ 6 CVS oder ≥ 1 (PRL) + DIT oder OKB/kFLC



3 - die neuen McDonald Kriterien

kFLC haben denselben diagnostischen Wert wie OKB und können diese in der Diagnosestellung ersetzen (wichtig für Labore, die keine OKB bestimmen können)

- Vergleichbare Vorhersagegenauigkeit wie OKB in CIS Kohorten
- Konkordanz liegt bei 87%

Bei PatientInnen mit **RIS** kann zukünftig die **Diagnose MS** gestellt werden, wenn...

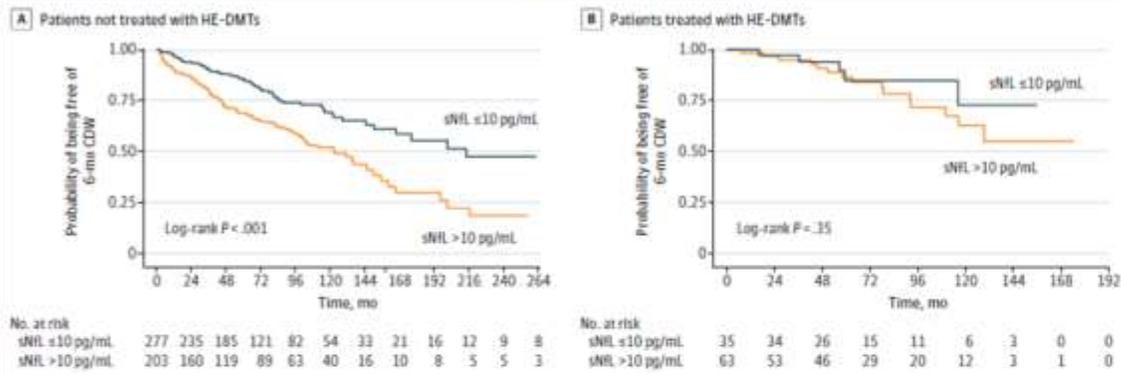
- DIS und DIT erfüllt sind
- DIS erfüllt sind und OKB nachgewiesen werden
- DIS erfüllt sind und **≥ 6 CVS nachzuweisen sind**

Vor MS Diagnose bei **PatientInnen >50 LJ** und/oder **kardiovaskulärem Risikoprofil** und/oder **Kopfschmerzerkrankung** wird folgendes empfohlen:

- Nachweis **spinaler** Läsionen
- Nachweis von **OKB** oder kFLC
- **≥ 6 CVS nachzuweisen sind**

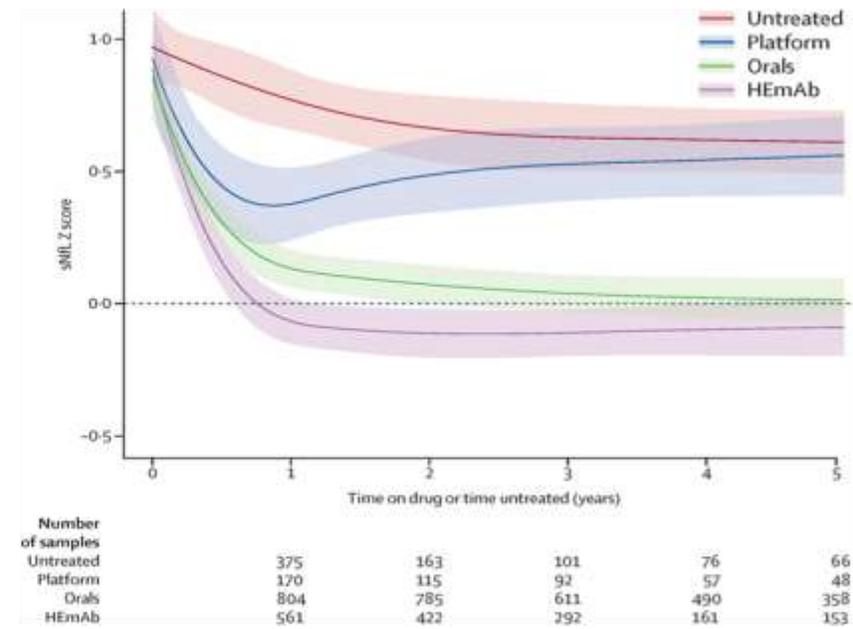
4 - Neues zu den Biomarkern Nfl

Figure. Kaplan-Meier Curves of Risk of 6-Month Confirmed Disability Worsening (CDW) and an Expanded Disability Status Scale Score (EDSS) of 3 by Serum Neurofilament Light Chain (sNfL) Levels Stratified by Highly Effective Disease-Modifying Treatment (HE-DMT) Use



sNfL > 10 zeigt Risiko für Behinderungsprogression an

sNfL over time in 4 treatment categories (2022)



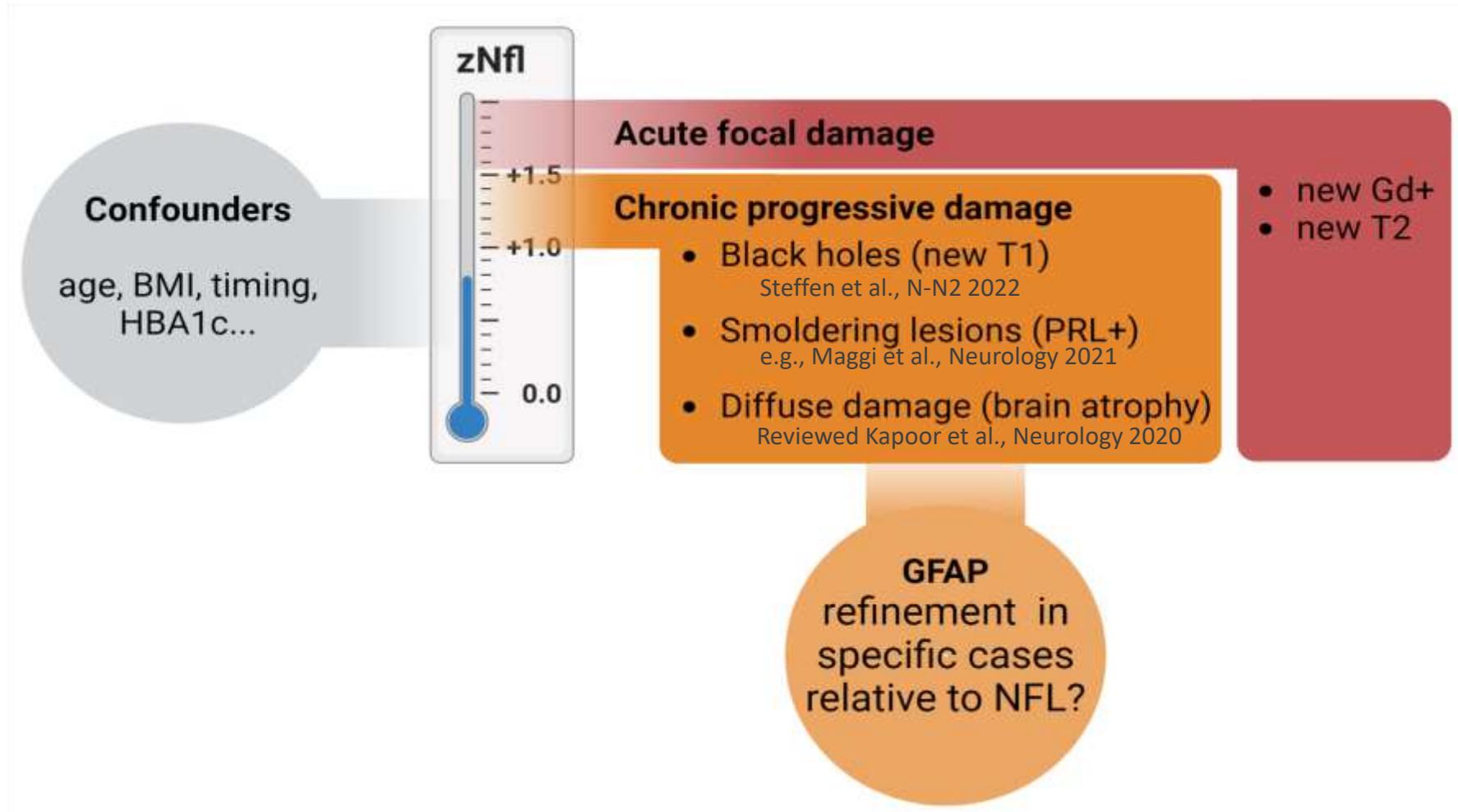
sNfL Level auf Niveau der Kontrollpopulation

sNfL ist ein Indikator für Therapieansprechen

Ein erhöhter NFL-Wert (im schubfreien Intervall) zeigt ein erhöhtes Risiko für Krankheitsaktivität (Schub, neue Läsionen, EDSS-Verschlechterung) innerhalb der nächsten 1-2 Jahre voraus.

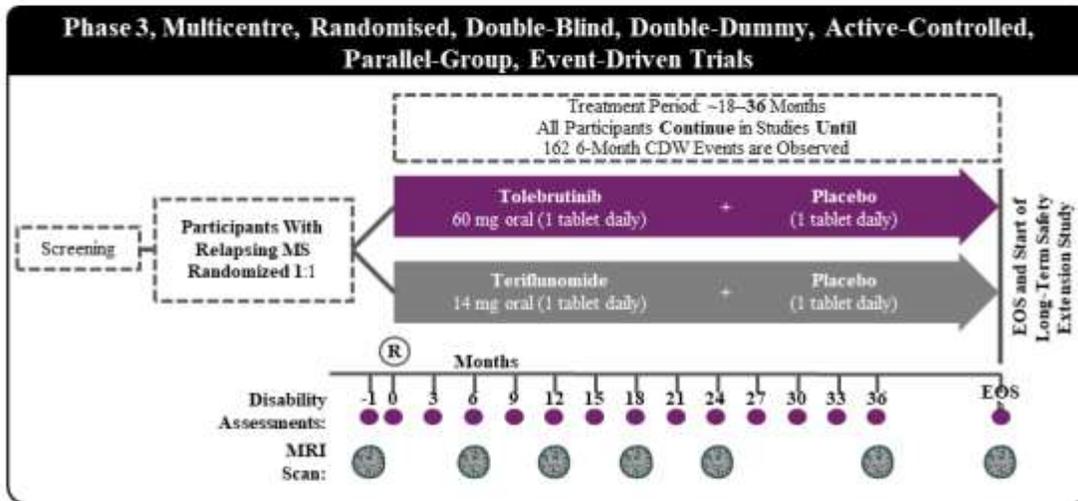
4 - Neues zu den Biomarkern Nfl

Aktuelles Konzept zur Anwendung von Nfl im klinischen Alltag:

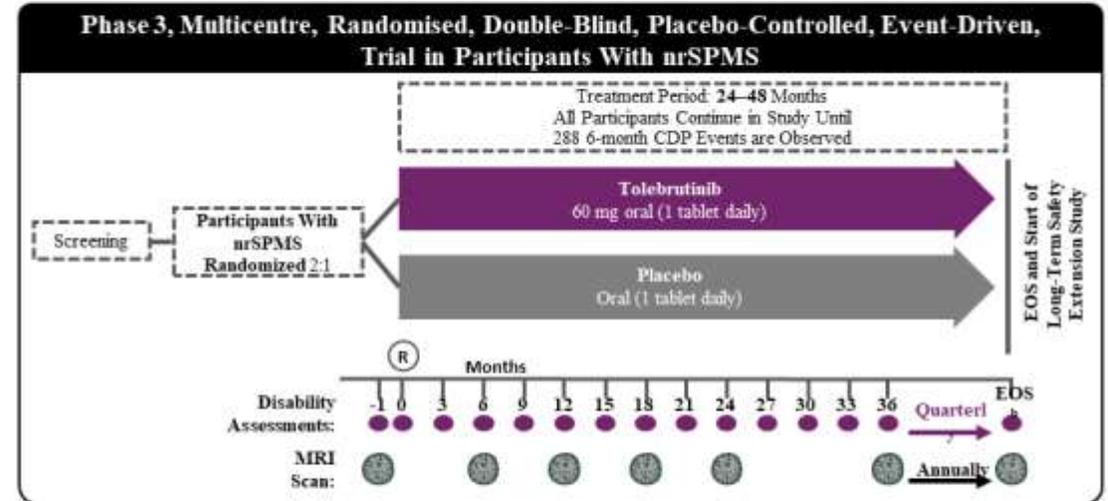


5 - Neue Perspektiven für die Immuntherapie der MS Progression

Btk Inhibitoren in der MS – TOLEBRUTINIB in RMS und nichtrelapsierender SPMS



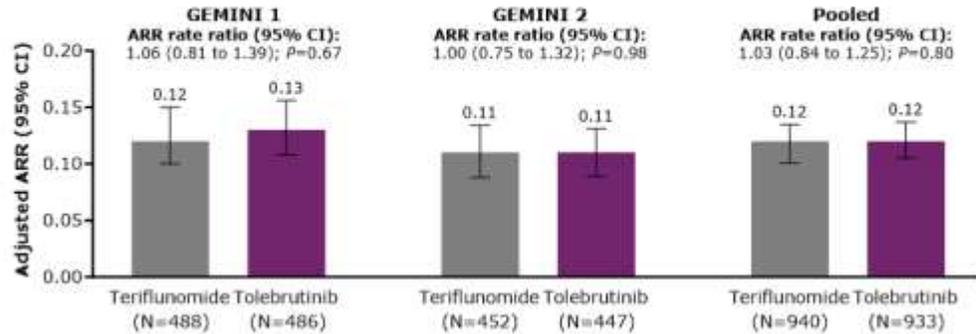
- 2 Parallelstudien in der RMS, 1873 Patienten
- Tolebrutinib 60mg 1x täglich
- aktiver Komparator Teriflunomid



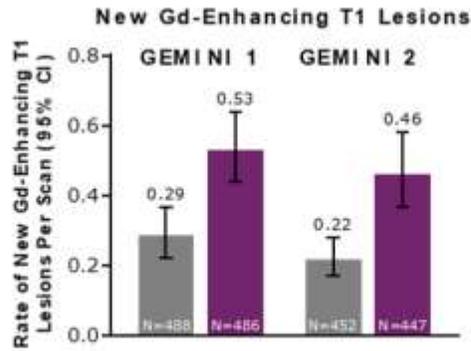
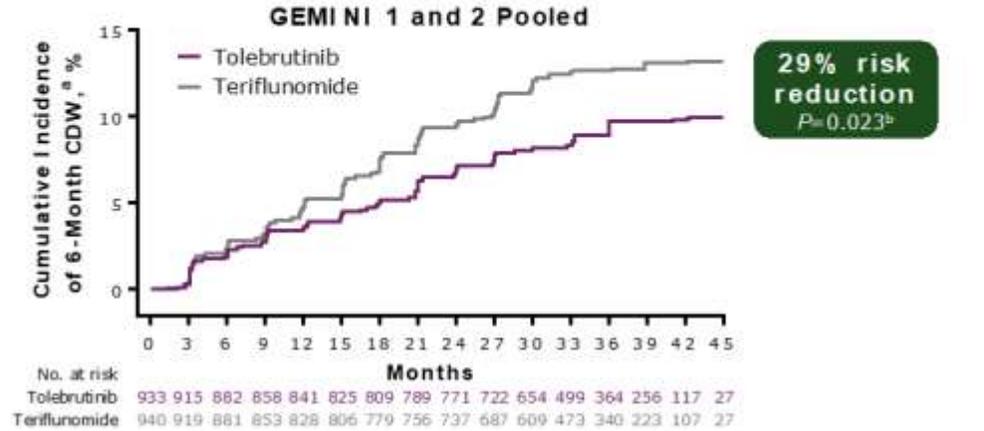
- Nichtrelapsierende SPMS
- Kein Schub in 24 Monaten, aber Progression
- Tolebrutinib 60mg 1x tägl.; plazebokontrolliert

5 - Neue Perspektiven für die Immuntherapie der MS Progression

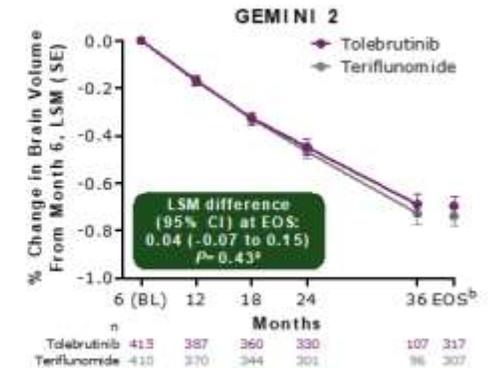
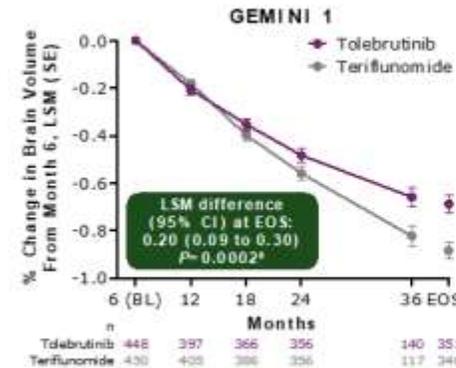
GEMINI 1+2 – Tolebrutinib in RMS – Vergleich zu Teriflunomid



KEIN Unterschied in adjustierter Schubrate



Adjusted rate 1.86 (1.36 - 2.55) 2.12 (1.50 - 2.99)



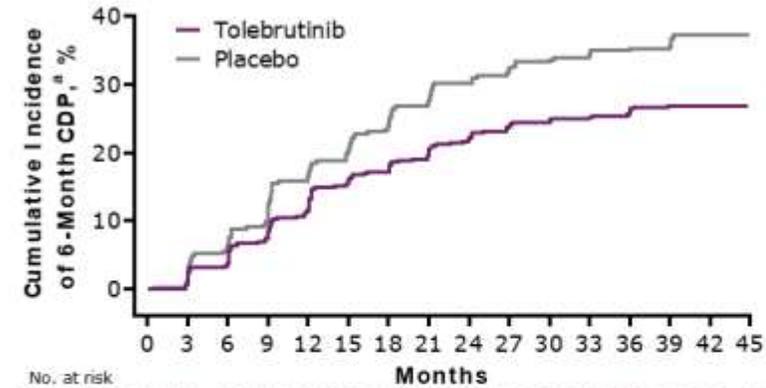
5 - Neue Perspektiven für die Immuntherapie der MS Progression

HERCULES– Tolebrutinib in SPMS – Vergleich zu Plazebo

Characteristic	Placebo (N=377)	Tolebrutinib (N=754)
Age, years	48.9 (8.0)	48.9 (8.0)
Female, n (%)	242 (64.2)	454 (60.2)
EDSS score ^a		
Mean (SD)	5.59 (0.94)	5.49 (0.99)
Median (IQR)	6.0 (5.0–6.3)	6.0 (4.8–6.3)
Time since relapsing remitting MS symptom onset, years	17.6 (8.4)	17.1 (8.3)
Time since most recent relapse, years	7.6 (5.5)	7.4 (5.3)
Participants with ≥1 Gd-enhancing T1 lesions, n (%)	49 (13.1)	93 (12.5)
Number of T2 lesions, median (IQR)	49 (33–75)	50 (35–73)
T2 lesion volume, cm ³ , median (IQR)	14.9 (7.5–28.3)	15.3 (7.2–25.8)
Participants with ≥1 prior DMTs, n (%)	288 (76.4)	549 (72.8)

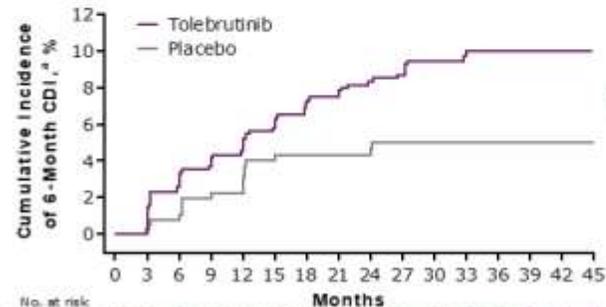
~50% of participants were ≤50 years

40% of participants had EDSS ≤5.5



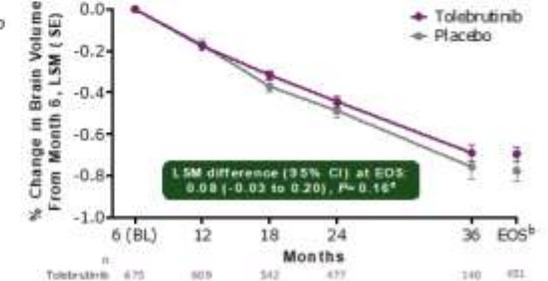
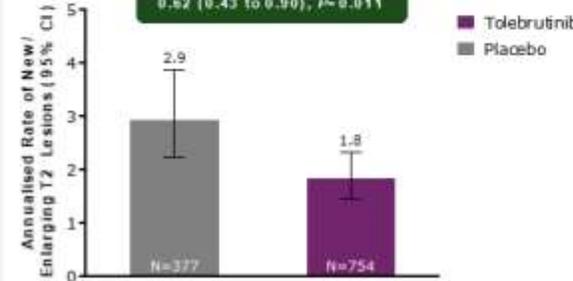
No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Tolebrutinib	754	726	696	646	604	561	535	486	455	418	349	278	203	141	67	16
Placebo	377	367	341	311	280	261	246	218	201	181	156	129	84	59	22	4

KEIN Unterschied in adjustierter Schubrate



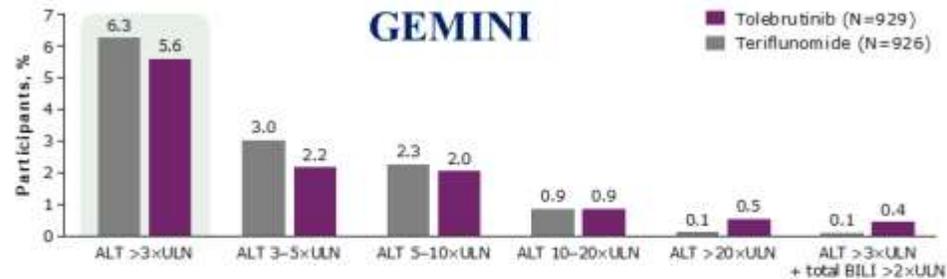
No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45
Tolebrutinib	754	730	704	673	650	623	593	555	527	491	409	326	236	160	71	13
Placebo	377	371	360	340	330	314	306	285	277	257	223	183	124	83	34	6

Adjusted rate ratio (95% CI): 0.62 (0.43 to 0.99), P=0.011

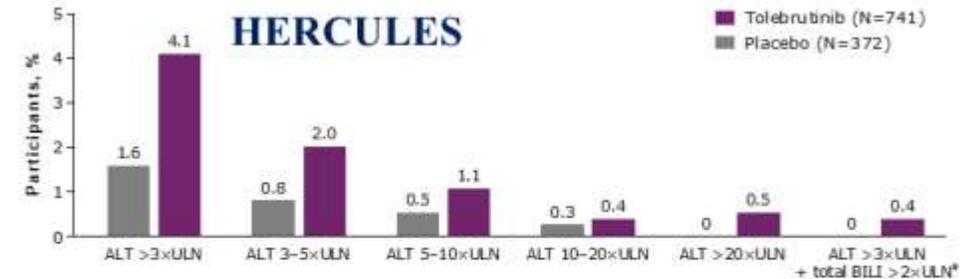


5 - Neue Perspektiven für die Immuntherapie der MS Progression

Btk Inhibitoren in der MS – TOLEBRUTINIB in RMS und nichtrelapsierender SPMS



- Alle ALT Erhöhungen >20xULN innerhalb 90 Tagen
- Tolebrutinib 60mg 1x täglich
- aktiver Komparator Teriflunomid



- Alle ALT Erhöhungen >20x ULN innerhalb 90 T.
- 1 Todesfall mit Lebertransplantation und Tod nach postoperativer Komplikation
- Anschließend sehr konsequentes Monitoring implementiert



**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!**

luisa.klotz@ukmuenster.de

