



Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik für Neurologie



INIMS

Institut für Neuroimmunologie  
und Multiple Sklerose



## Die Behandlung der MS – haben wir nur Arzneimittel als Therapie?

C. Heesen

Medizinkongress der Barmer GEK, 24.6.2014, Berlin

C. Heesen hat Zuwendungen für Forschungsprojekte und Vorträge von folgenden Sponsoren erhalten: Biogen Idec, Bayer Healthcare, Genzyme, Teva Pharma, Merck Serono, Novartis.

## What is health? The ability to adapt

Health is not a "state of complete physical, mental, and social well-being". And nor is it "merely the absence of disease or infirmity". The first part of this formulation is enshrined in WHO's famous founding constitution, adopted in 1946. It was supposed to provide a transformative vision of "health for all", one that went beyond the prevailing negative conception of health based on an "absence" of pathology. But neither definition will do in an era marked by new understandings of disease at molecular, individual, and societal levels. Given that we now know the important influence of the genome in disease, even the most optimistic health advocate surely has to accept the impossibility of risk-free wellbeing.

That said, the conjunction of the physical, psychological, and social remains powerfully relevant to this day. Indeed, this framework should be extended in two further dimensions. First, human health cannot be separated from the health of our total planetary biosphere. Human beings do not exist in a biological vacuum; they live in an interdependent existence with the totality of the living world. The second dimension is in the interaction of the inanimate. The living world depends on healthy interaction with the inanimate world. Thanks to the science of climate change, we now understand too well how contingent our human wellbeing is on the "health" of the Earth's systems of energy exchange.

Science has contributed to our understanding of human wellbeing through an ingenious apparatus of techniques that reveal not only the causal pathways of ill health but also evidence for their amelioration. But the language of science can be inhibitory. For example, the notion of suffering is no longer fashionable. It is not a scientific word; it seems vague and old-fashioned, harking back to a time of clinical impotence, when patients had to endure and tolerate pain without respite or relief. Science aims to deliver the means to eliminate much of what once passed for human suffering.

But as the opening article in our Series on health in the occupied Palestinian territory shows, dimensions of suffering, especially at the community level, are measurable and often severe. Science has not eradicated suffering, despite its enormous power to deliver technologies to improve health. Being more humble about the experience of individuals, rather than simply drawing up reductive report cards of their health status, opens up the possibility

for a more realistic understanding of what it means to be healthy. The fact is that one cannot be healthy in an unhealthy society.

Health certainly has to encompass these complex determinants of illness. But to say this can induce a feeling of fatigue, even defeat. The obstacles to a minimum quantity of health seem so huge and so complex that it is almost impossible for a single doctor to have any influence on their effects. But if we take a more modest view of what health means, perhaps we may be able to transcend the complexities of disease and offer a very practical mission for modern medicine.

That mission was set out most clearly by a French physician, Georges Canguilhem, in his 1943 book



See Series page 837

*The Normal and the Pathological*. Canguilhem rejected the idea of health as something defined statistically or mechanistically. Rather, he saw health as the ability of an individual to adapt to their environment. Health is not a fixed state; it varies from person to person, and even within the same person over time. The role of the doctor is to help the individual adapt to their environment, as well as the physical, mental, and social environment.

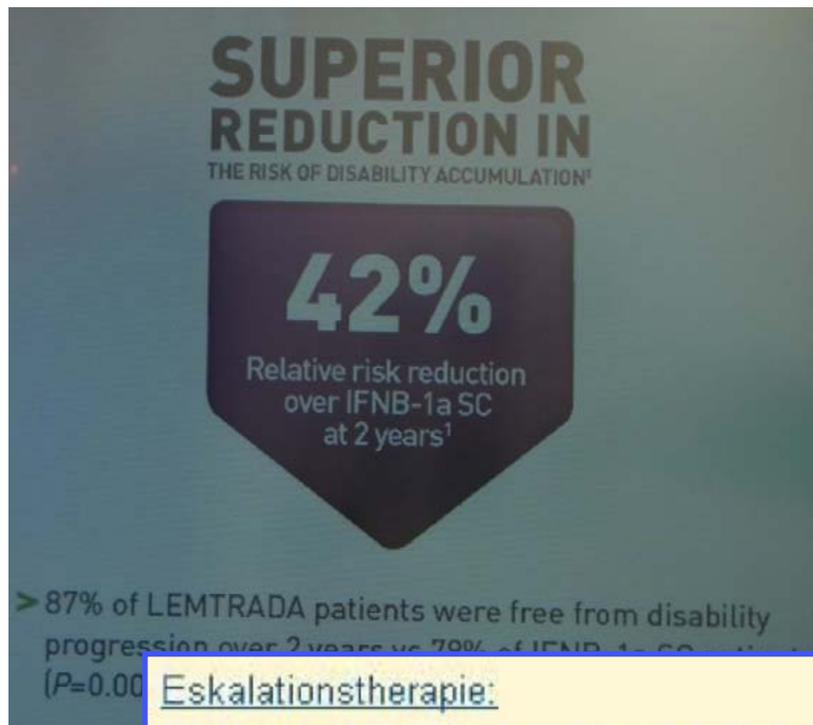
Canguilhem's definition of health is liberating. By using adaptability as the test of health, a journal can evolve to address the changing circumstances of disease. Adaptability frees us to be agile in the face of shifting forces that shape the wellbeing of individuals and populations. Canguilhem's definition also allows us to respond to disease globally, taking account of the context of conditions in a particular place, as well as time.

Health is an elusive as well as a motivating idea. By replacing perfection with adaptation, we get closer to a more compassionate, comforting, and creative programme for medicine—one to which we can all contribute. ■ *The Lancet*

“Health is defined not by the doctor but by the person, according to his or her functional needs. The role of the doctor is to help the individual adapt to their unique prevailing conditions. This should be the meaning of “personalized medicine”.

G. Canguilhem, *The Normal and the Pathological* 1943

# 2013 Congress news – MS haben wir im Griff?



## Eskalationstherapie:

Patienten ohne Zunahme einer Beeinträchtigung (im Vergleich zu Rebif):



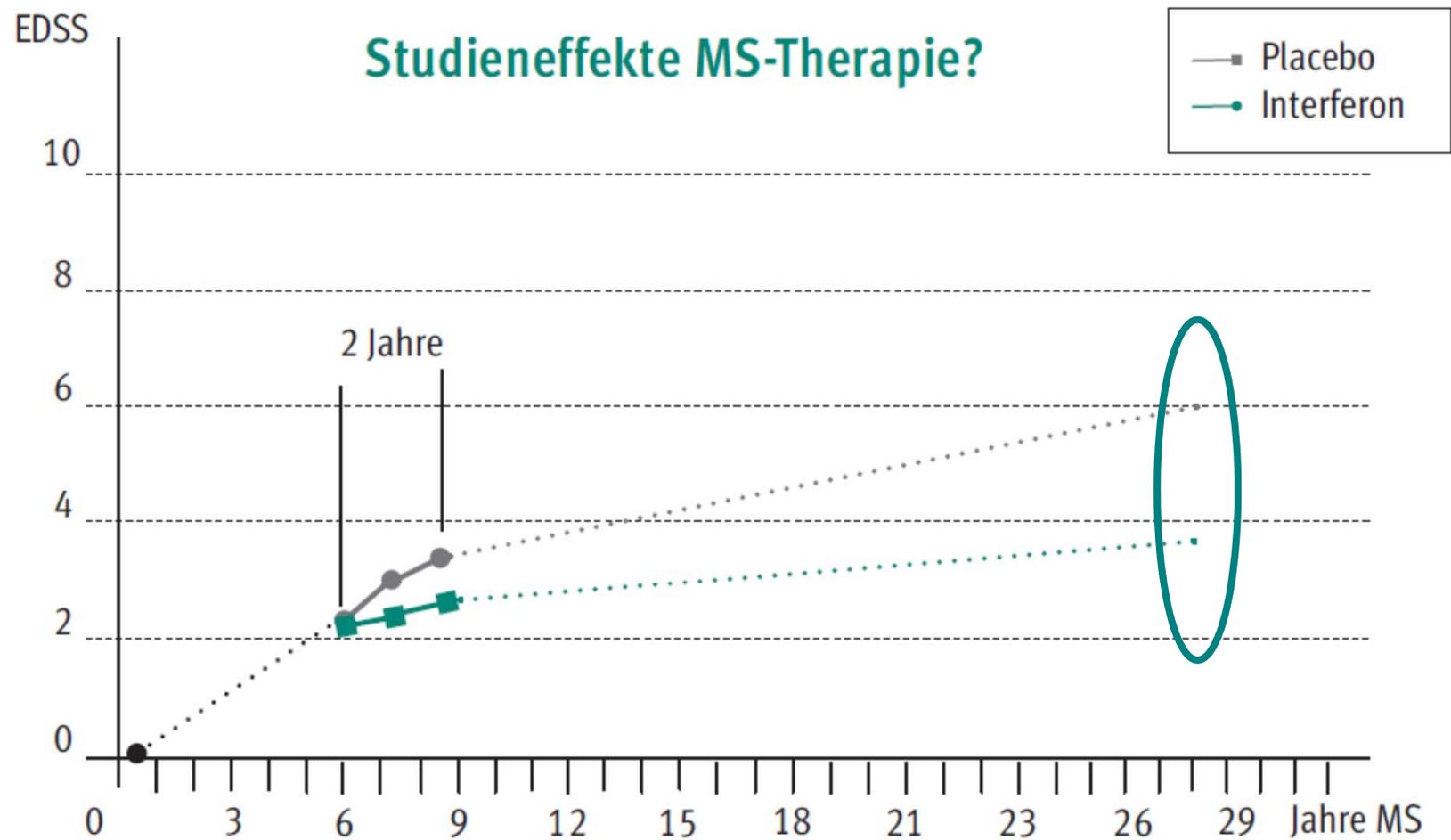
Indikation	CIS <sup>1</sup>	RRMS <sup>1</sup>			SPMS <sup>1</sup>	
Verlaufsmodifizierende Therapie	(Hoch-) aktive Verlaufsform		<b>1. Wahl</b> - Alemtuzumab - Fingolimod - Natalizumab	<b>2. Wahl</b> - Mitoxantron (- Cyclophosphamid) <sup>5</sup>	<b>3. Wahl</b> - Experimentelle Verfahren	mit aufgesetzten Schüben ohne aufgesetzte Schübe
	Milde/moderate Verlaufsform <sup>2</sup>	- Glatirameracetat - Interferon-β 1a im - Interferon-β 1a sc - Interferon-β 1b sc	- Dimethylfumarat - Glatirameracetat - Interferon-β 1a im - Interferon-β 1a sc - Interferon-β 1b sc - Teriflunomid (- Azathioprin) <sup>3</sup> (- IVIg) <sup>4</sup>			- Interferon-β 1a sc - Interferon-β 1b sc - Mitoxantron (- Cyclophosphamid) <sup>5</sup>
Schub-therapie	<b>2. Wahl</b> - Plasmaseparation					
	<b>1. Wahl</b> - Methylprednisolonpuls					

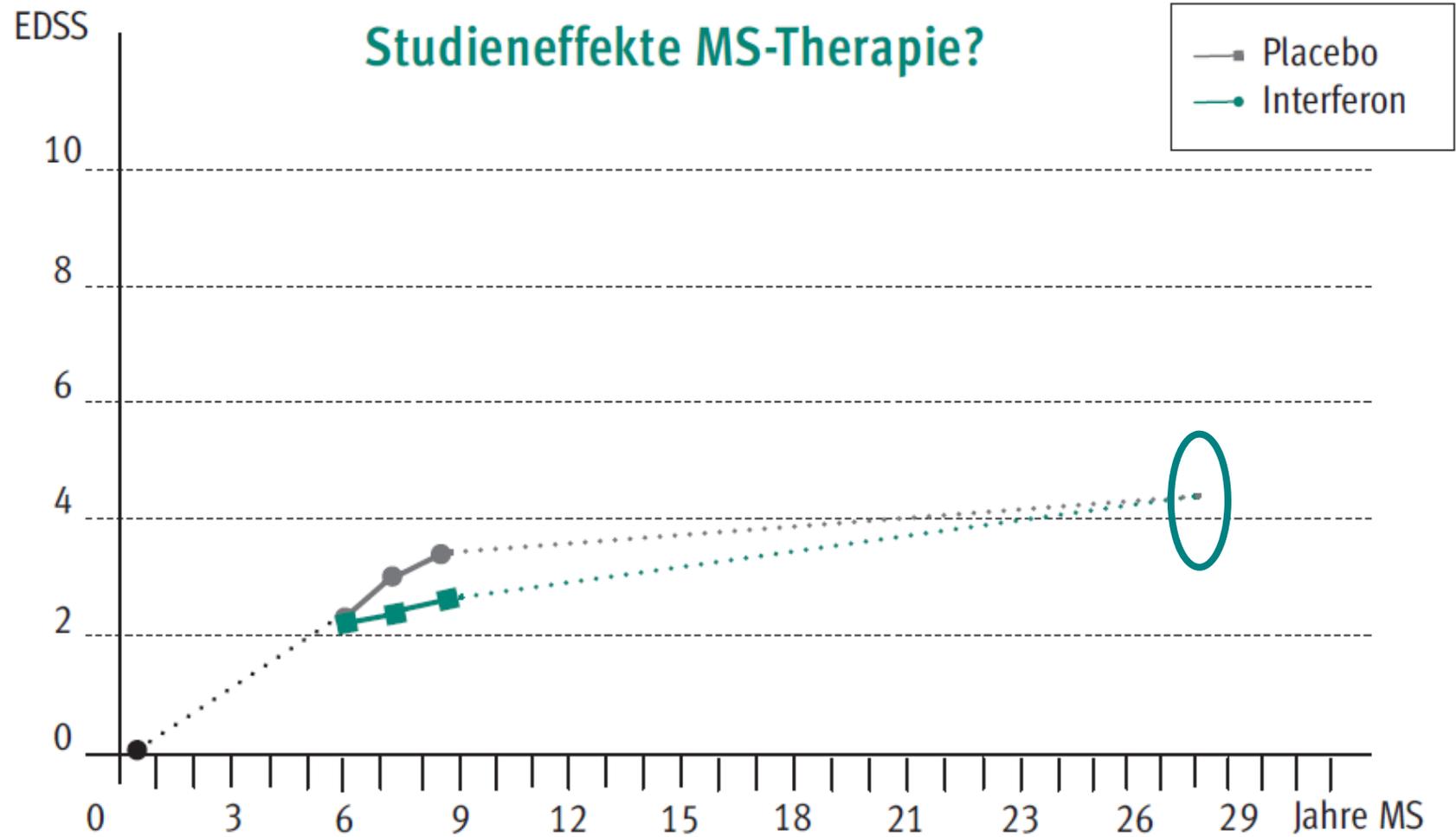
- Löst Basis-Eskalationsschema ab
- Versucht fehlende Eskalationsstudien und fehlende Head-to-Head Studien in ein Gesamtkonzept zu integrieren

## Wirkungsvergleich der zugelassenen Immunmedikamente zur Therapie der schubförmigen MS

Wirkstoff (Handelsname)	Patienten ohne Zunahme der Beeinträchtigung	Patienten mit Schubfreiheit
	Im Vergleich zu Placebo	
Beta-Interferon (z.B. Betaferon®, Avonex®, Rebif®)	<p>20 10 70</p>	<p>55 14 30</p>
Glatiramerazetat (Copaxone®)	<p>22 7 71</p>	<p>63 10 27</p>
Dimethylfumarat, BG12 (Tecfidera®)	<p>18 9 73</p>	<p>43 11 46</p>
Teriflunomid (Aubagio®)	<p>20 7 73</p>	<p>43 11 46</p>
Fingolimod (Gilenya®)	<p>17 7 76</p>	<p>29 25 46</p>
Natalizumab (Tysabri®)	<p>17 12 71</p>	<p>28 26 46</p>
Azathioprin (z.B. Imurek®)	keine belastbaren Daten zur graphischen Darstellung vorhanden	<p>54 17 29</p>

Wirkeffekt über 2 Jahre Therapie:  
7-12 von 100 progressionsfrei  
10-26 von 100 schubfrei

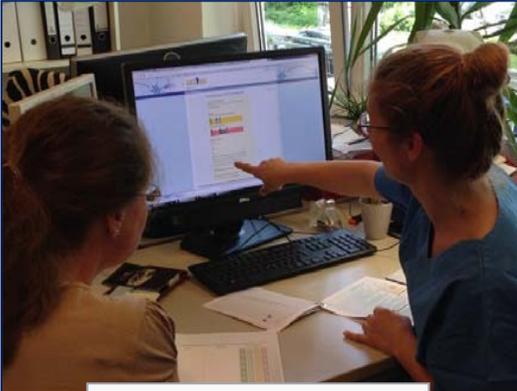




⇒ We don't know!

# Strukturwandel als Lösung: Decision coaching durch MS-Schwwestern

Bis zu drei Nurse-geleitete decision coachings



Design: cluster-randomisierte Studie im MS-Kompetenznetz

n=300, 10 Zentren  
Evidenzbasierte Informationsplattform

**Materialien**

- Moderationskarten für das Decision Coaching -Frühtherapie-
- Problem - Wo stehe ich?
- Schlüsselsituation - Es gibt keine allgemeingültigen Lösungen!
- Möglichkeiten - welche habe ich?
- Erwartungen - Was sind meine Wünsche, Erwartungen, Ängste?
- Entscheidung - Fehlt noch etwas?

**Moderation skarten**

**Patienten-Arbeitsbuch**

Strukturiert nach sechs Schritten einer gemeinsamen Entscheidungsfindung (SDM)



Immuntherapie Entscheidungsprozess



**DEC MS - Wiki**

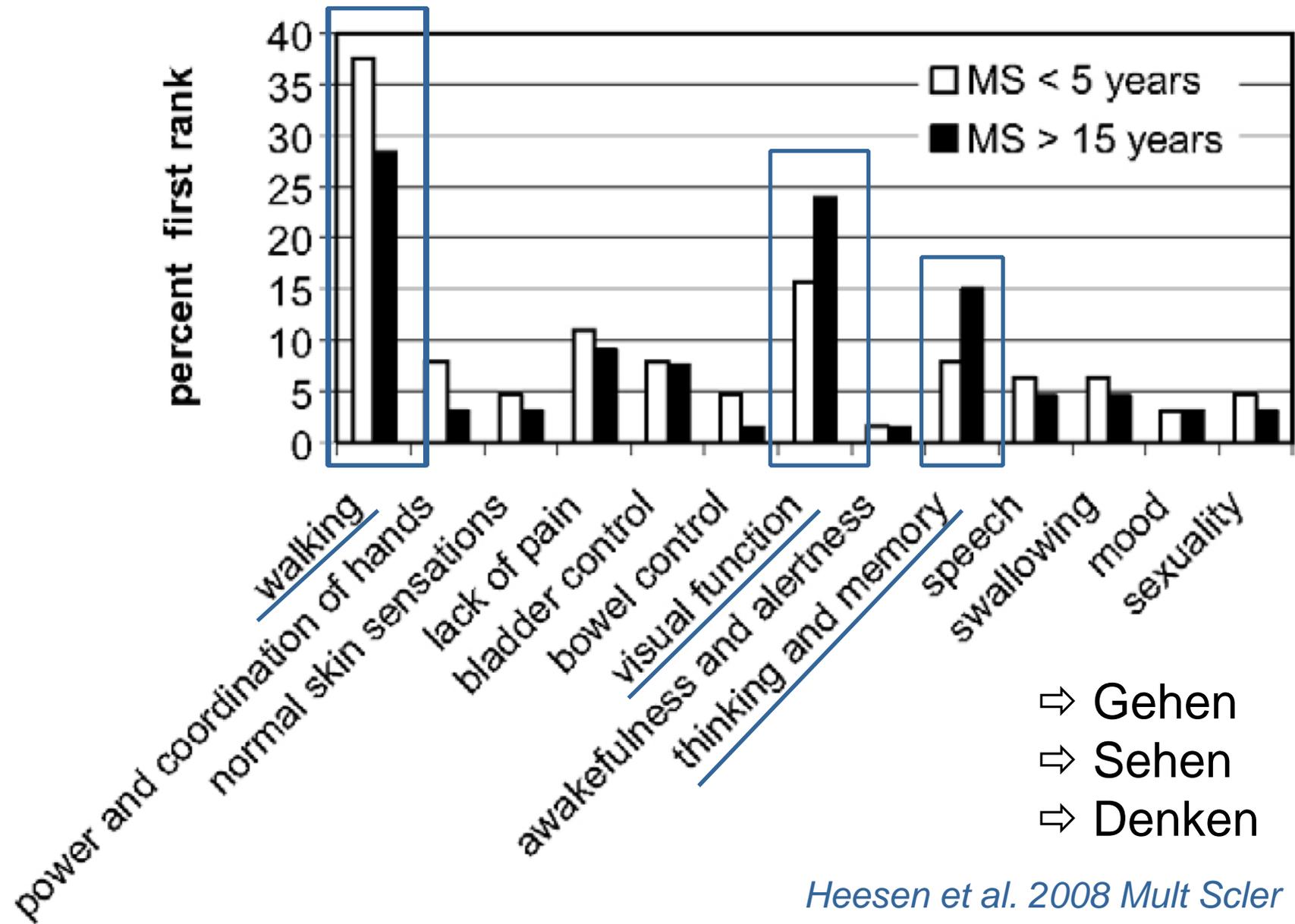
Das DECIMS-Wiki ist eine Internetplattform, die bei der Entscheidungsfindung bezüglich einer Immuntherapie durch die Bereitstellung von wissenschaftlich aufbereiteten Studiendaten zur MS und ihre Behandlungsmöglichkeiten helfen soll.

Übersichtlich	Informativ	Anschaulich
<p><b>Inhaltsverzeichnis</b> (Hierbergen)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 Wie benutze ich dieses Wiki?</li> <li>2 Wie interpretiere ich medizinische Studien?</li> <li>3 Was ist Multiple Sklerose?</li> <li>4 Wie kann Multiple Sklerose festgestellt werden?</li> <li>5 Was erwartet mich mit Multiple Sklerose?</li> <li>6 Wie kann Multiple Sklerose behandelt werden?</li> <li>6.1 Schubmanagement</li> <li>6.2 Therapie der Erstmanifestation</li> <li>6.3 Therapie der schubförmigen MS</li> <li>6.4 Therapie der sekundär chronisch-progredienten MS</li> <li>6.5 Therapie der primär chronisch-progredienten MS</li> <li>6.6 Therapien ohne Wirkamkeitsschweis</li> <li>6.7 Therapien in Zulassungsstudien</li> <li>6.8 Therapien in Entwicklung</li> <li>6.9 Therapie von Beschwerden</li> <li>7 Glossar</li> <li>8 Weiterführende Literatur und Webadressen</li> </ol>	<p><b>Therapie der Erstmanifestation</b> [Bearbeiten]</p> <p>Ein Sonderfall ist die Behandlung ab der Erstmanifestation. Dies wurde für die Interferone die auch für Copaxone untersucht. Dabei können Interferone einen zweiten Schub der Erkrankung in 18 von 100 Patienten über 2 Jahre verhindern. Copaxone bei 18 Patienten. Lesen Sie weiter...</p> <p><b>Therapie der schubförmigen MS</b> [Bearbeiten]</p> <p>Es gibt sechs zugelassene Medikamente zur Behandlung der schubförmigen MS, zum einen die Interferone (Avonex®, Betaseron®, Rebif®, Extavia®) zum anderen Copaxone®, Glatiramer- und Fingertabletten. Die folgenden Zahlen gelten für die Therapienergebnisse über 2 Jahre. Bei einer Behandlung mit Interferonen haben 14 von 100 Patienten therapiebedingt keinen Schub in zwei Jahren und 10 von 100 Patienten therapiebedingt keine Zunahme der Beeinträchtigung.</p> <p>Unter Copaxone® sind diese Zahlen 10 von 100 Patienten für die Schubfreiheit und 7 von 100 für die Verhinderung einer Beeinträchtigungszunahme. Unter Rebifone haben 20 von 100 Patienten therapiebedingt keinen Schub und 9 keine Zunahme der Beeinträchtigung. Unter Glatiramer sind die 21 Patienten ohne Schub und 5 ohne Beeinträchtigungszunahme. Bei Behandlung mit Fingertabletten haben 28 von 100 Patienten therapiebedingt keinen neuen Schub und 12 keine Zunahme der Beeinträchtigung. Lesen Sie weiter.</p>	<p><b>Copaxone</b></p> <p>Wirkung:</p> <p>25 17 58</p> <p>Qualität: 1</p> <p><b>Nebenwirkungen</b></p> <p>mäßig:</p> <p>Postinjektionsreaktion 12/100</p> <p>leicht:</p> <p>Einschreialtionen 12/100</p> <p><b>Weitere Wirkungen</b></p> <p>Zunahme der Beeinträchtigung: keine Unterschiede</p> <p>Schubrate: keine Daten</p>

Abschließendes Arztgespräch



# Was ist Patienten wichtig?



# Wozu suchen Patienten Informationen?

<i>Area</i>	<i>Sample*</i> (n = 169)	<i>Rank (SD)<sup>o</sup></i>	<i>First year MS*</i> (n = 19)	<i>RR-MS*</i> (n = 75)	<i>PP-MS*</i> (n = 75)
1 Treatment of gait problems	85	2.9 (2.1)	9	28	48
2 Magnet resonance imaging and diagnosis/prognosis	79	5.1 (2.8)	16	37	26
3 Physiotherapy	78	6.1 (2.7)	8	29	41
4 Relapses and prognosis/disease course	75	5.1 (2.9)	14	48	13
5 Eastern complementary medicine	71	6.6 (2.4)	6	37	28
6 Steroid treatment	69	5.7 (2.7)	10	36	23
7 Experimental therapies	64	4.9 (3.2)	7	30	30
8 Fatigue treatment	56	5.1 (2.5)	8	26	22
9 Interferons	55	5.6 (3.0)	6	29	20
10 Knowledge on study evidence	55	6.3 (3.0)	8	23	24

⇒ 6 Beispiele, was sonst getan werden kann...

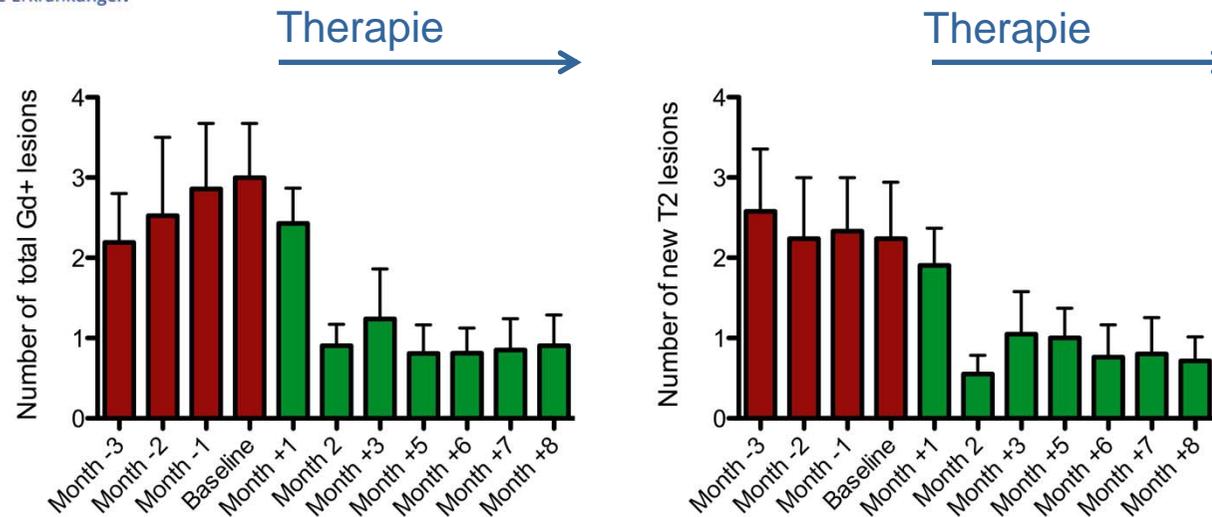
# CAM: Weihrauchextrakt, einfach, sicher und billig?

n=21 Patienten, Therapie über 8 Monate, Baseline-to-treatment-design



Neue Wirkstoffe  
gegen neurologische Erkrankungen

1



-1,79 weniger Gd+/Monat (68%RRR), -1,52 neue T2/Monat (68%RRR)

Phase-2: 10 Mio €, Phase-3: 25 Mio €: Wer finanziert so etwas?

⇒ Innovationshürden durch Regularien

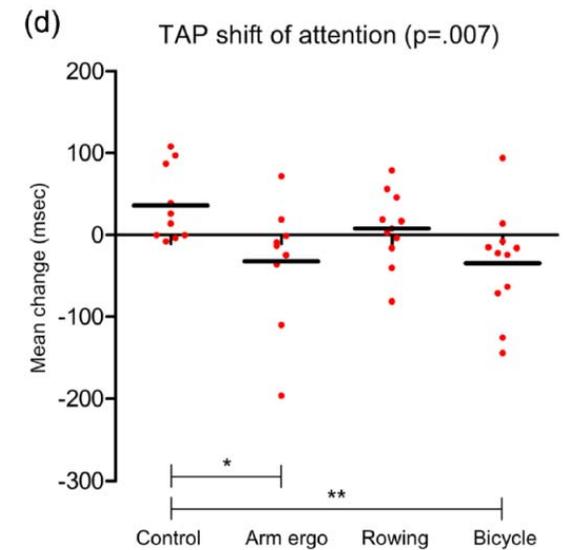
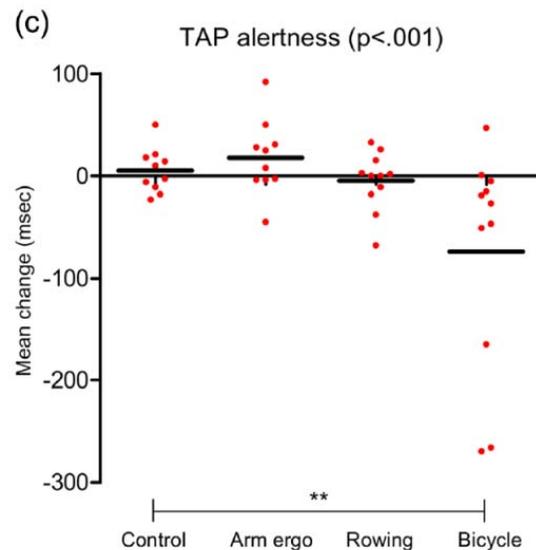
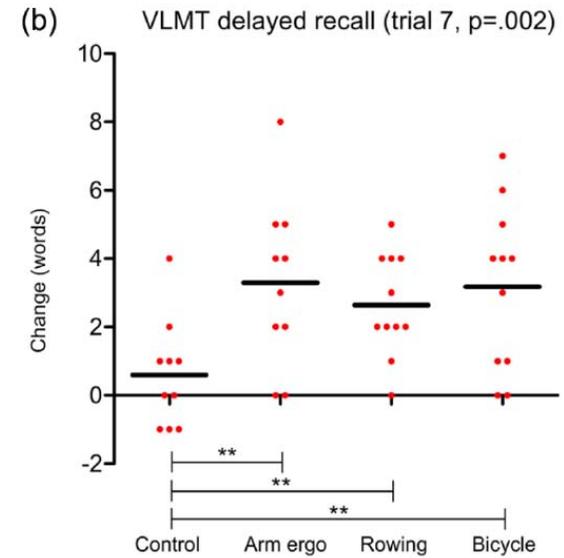
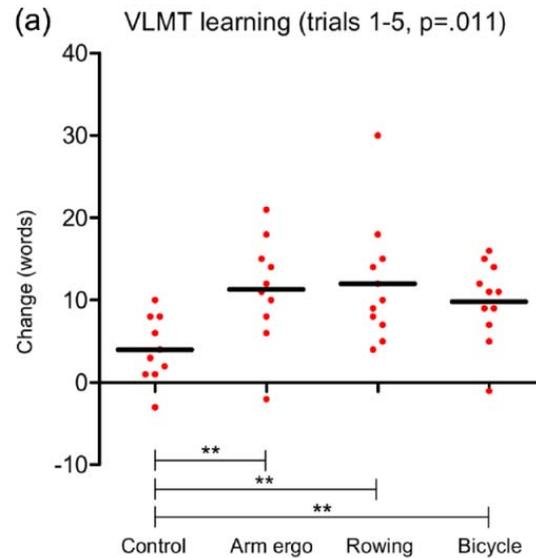
## Schritte zur Neuroprotektion: Sport

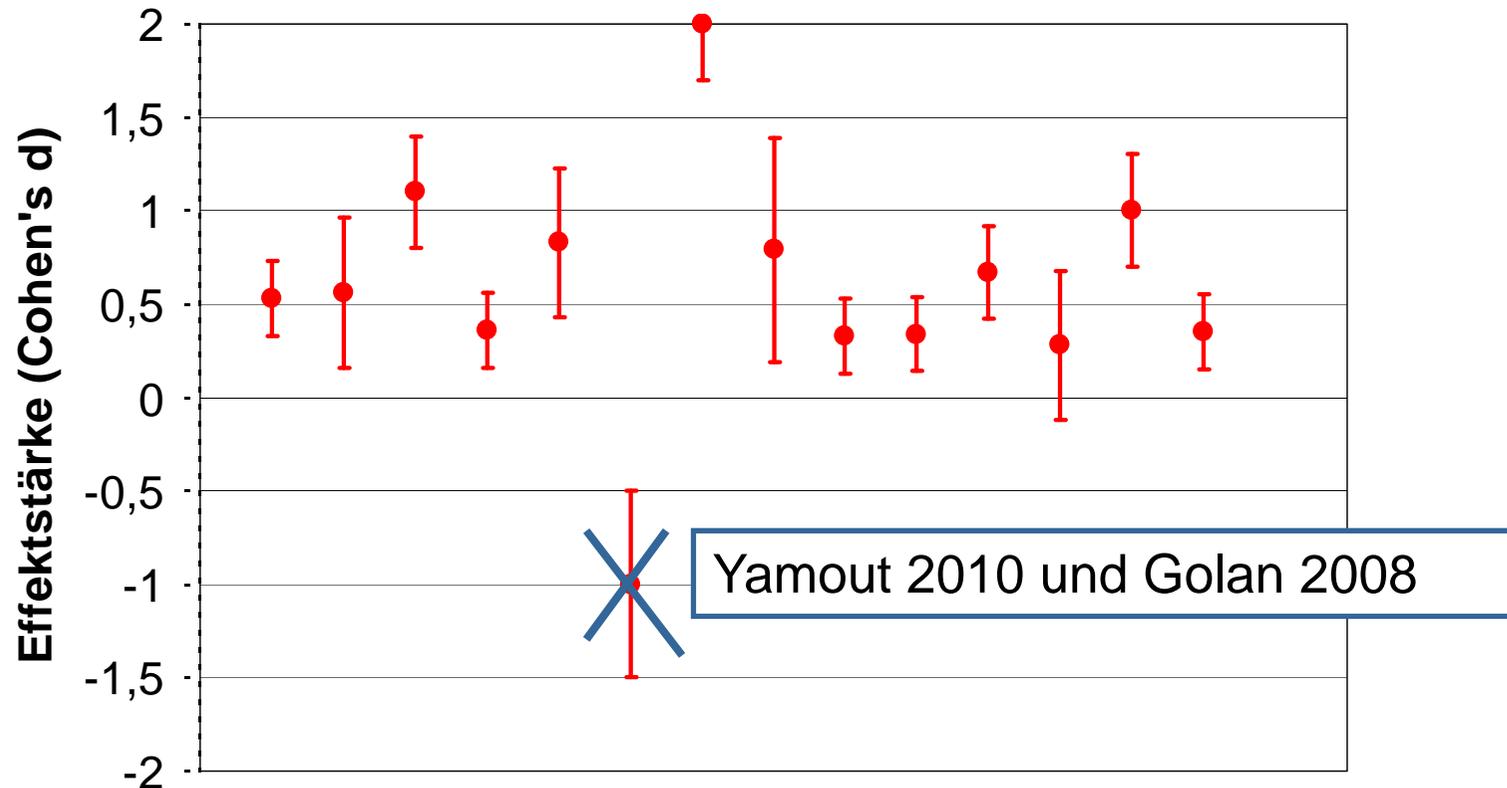
n=42

Chronische MS,  
Gehstrecke  
100-500m  
8 Wochen  
Training,  
mindestens 20  
Sessions

⇒ Laufen,  
Depression,  
Müdigkeit  
Kognition  
werden besser

2





D. Mohr: Stressbelastungen haben einen ähnlichen Effekt wie Interferone nur in entgegengesetzter Richtung.

# A randomized trial of stress management for the prevention of new brain lesions in MS



David C. Mohr, PhD  
 Jesus Lovera, MD  
 Ted Brown, MD  
 Bruce Cohen, MD  
 Thomas Neylan, MD  
 Roland Henry, PhD  
 Juned Siddique, DrPH  
 Ling Jin, MS  
 David Daikh, MD  
 Daniel Pelletier, MD

Correspondence & reprint requests to Dr. Mohr: [d-mohr@northwestern.edu](mailto:d-mohr@northwestern.edu)

## ABSTRACT

**Objectives:** The primary objectives of this study were to evaluate the effects of stress management on MRI lesions, brain volume change, clinical exacerbation, and stress.

**Methods:** A total of 121 patients with relapsing and remitting multiple sclerosis (MS) were randomized to either a stress management intervention or a waitlist control group.

**Results:** SMT-MS resulted in a reduction in cumulative Gd+ lesions ( $p = 0.04$ ) and greater

## EDITORIAL

rich4/znl-neurol/znl-neurol/znl02912/znl0079-12z | xppws | S=1 | 6/1/12 | 7:23 | Art: WNL203966 | Input-mm

## Don't stress about it!

Is stress management a disease-modifying therapy for multiple sclerosis?

Christoph Heesen, MD  
 Stefan M. Gold, PhD

Psychological stress has been suspected to play a role in multiple sclerosis (MS) since Jean-Martin Charcot

described a "stress management intervention" and the effects on disease activity with a wide

**Results:** SMT-MS resulted in a reduction in cumulative Gd+ lesions ( $p = 0.04$ ) and greater

n=121 Patienten, zufallsverteilt auf 2 Gruppen:

Gruppe 1: 24 Wochen Stressmanagementtraining (SMT) mit persönlichem Psychotherapeut (16 Sitzungen)

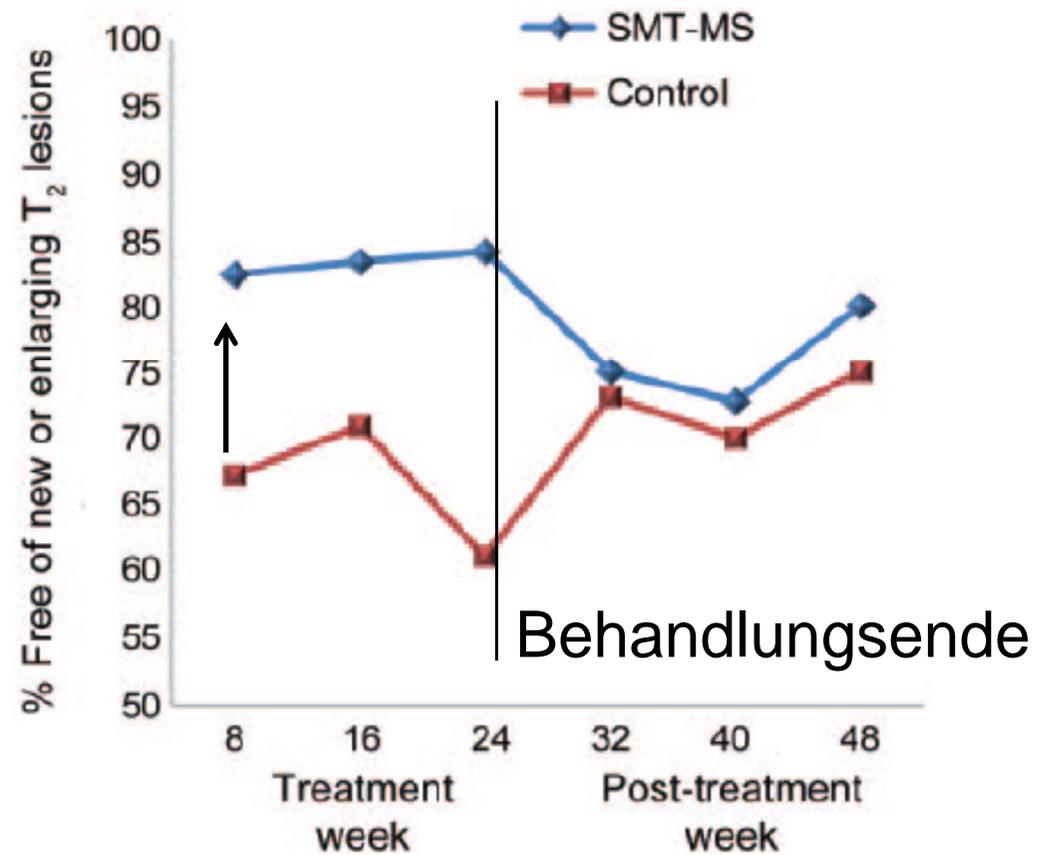
Gruppe 2: Wartegruppe

Dann beide Gruppen 24 weitere Wochen beobachtet.

3

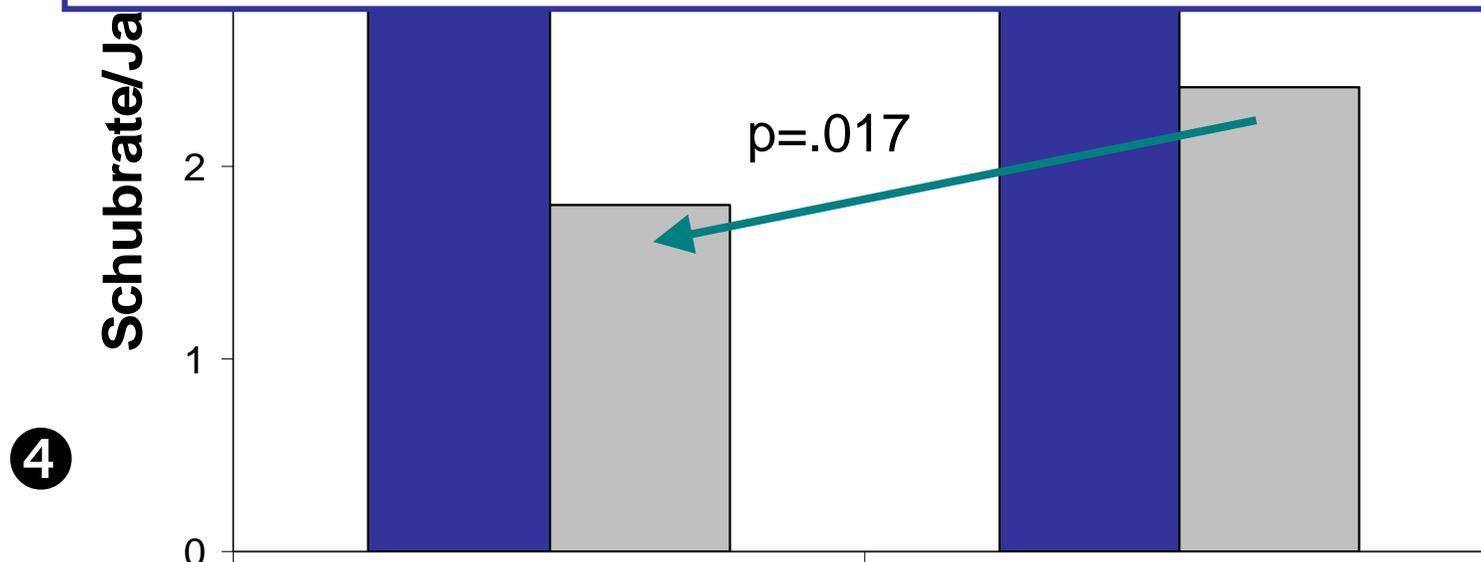
# Therapieeffekte

Percentage of participants free of new or enlarging T<sub>2</sub> lesions at each time point by treatment group

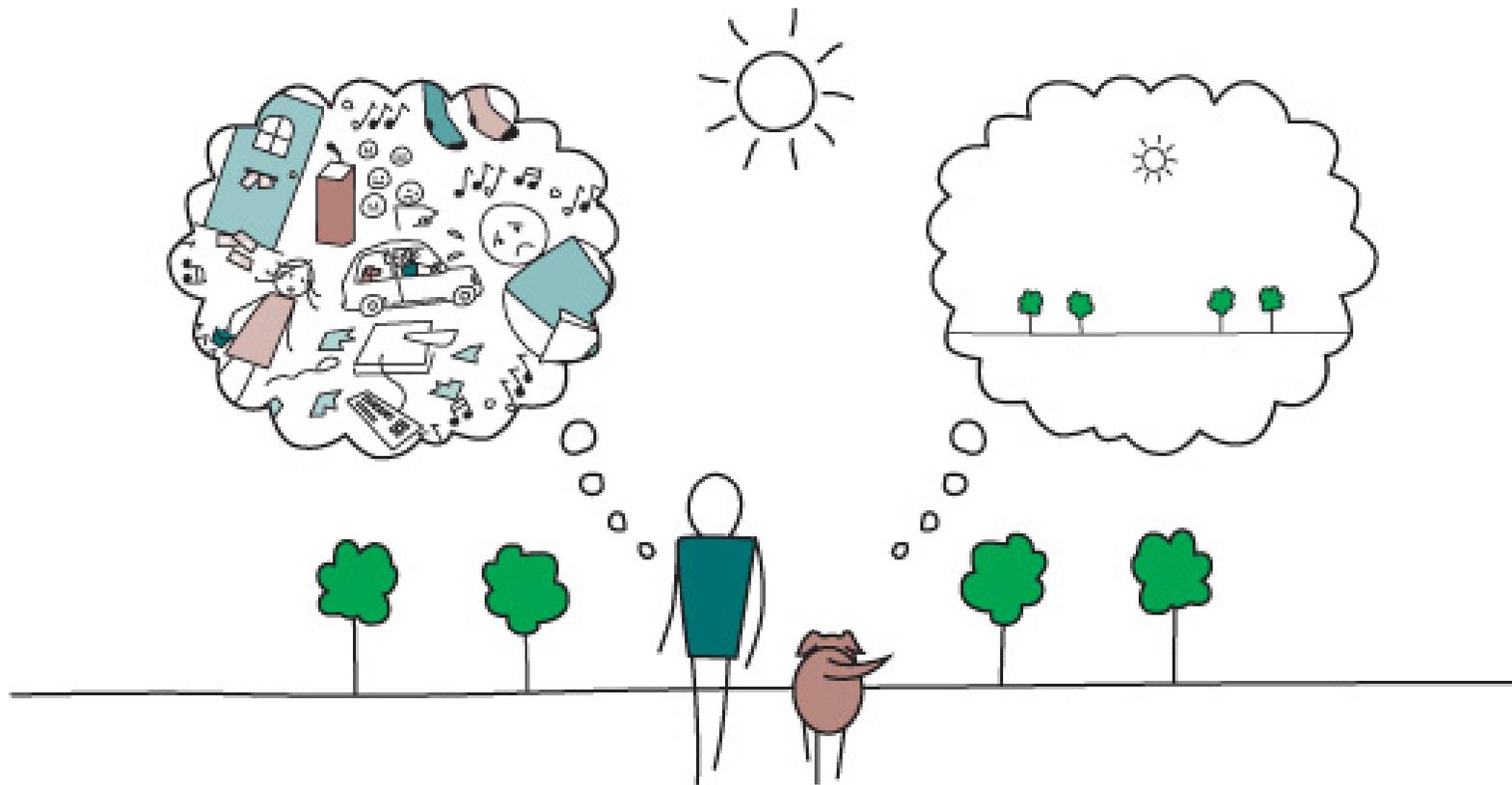


# Therapeutischer Effekt einer evidenz-basierten Patienteninformation? – RCT über 2 Jahre

⇒ Trainierte Patienten hatten 0,8 weniger Schübe in 2 Jahren = ähnlich zu den meisten geprüften MS Medikamenten und ähnlich zu den negativen Effekten von Stress für das Auftreten von Schüben



⇒ Kontrollgefühl und gestärkte Autonomie, die Krankheitsaktivität hemmen?



Mind Full, or Mindful?



# MS quality of life, depression, and fatigue improve after mindfulness training

A randomized trial



P. Grossman, PhD  
L. Kappos, MD  
H. Gensicke, MD  
M. D'Souza, MD  
D.C. Mohr, PhD  
L.K. Penner, PhD  
C. Steiner, MS

Address correspondence and reprint requests to Dr. Paul Grossman, Department of Psychosomatic Medicine, Division of Internal Medicine, University Hospital Basel, Hebelstrasse 2, CH-4041 Basel, Switzerland  
PGrossman@uhbs.ch

**Mindfulness-based Stress reduction (MBSR)** oder „Achtsamkeitsbasierte Stressreduktion“: nicht-religiös, nicht-esoterische Meditationstechnik, Bewusstmachung von Gedanken, Gefühlen, Wahrnehmungen ohne Bewertung.

⇒ Reduziert Angst und negative Emotionen, verändert meßbar Aktivierungen in Gehirnregionen, Antikörper-Impfantwort verstärkt, NK-Zellaktivität verstärkt

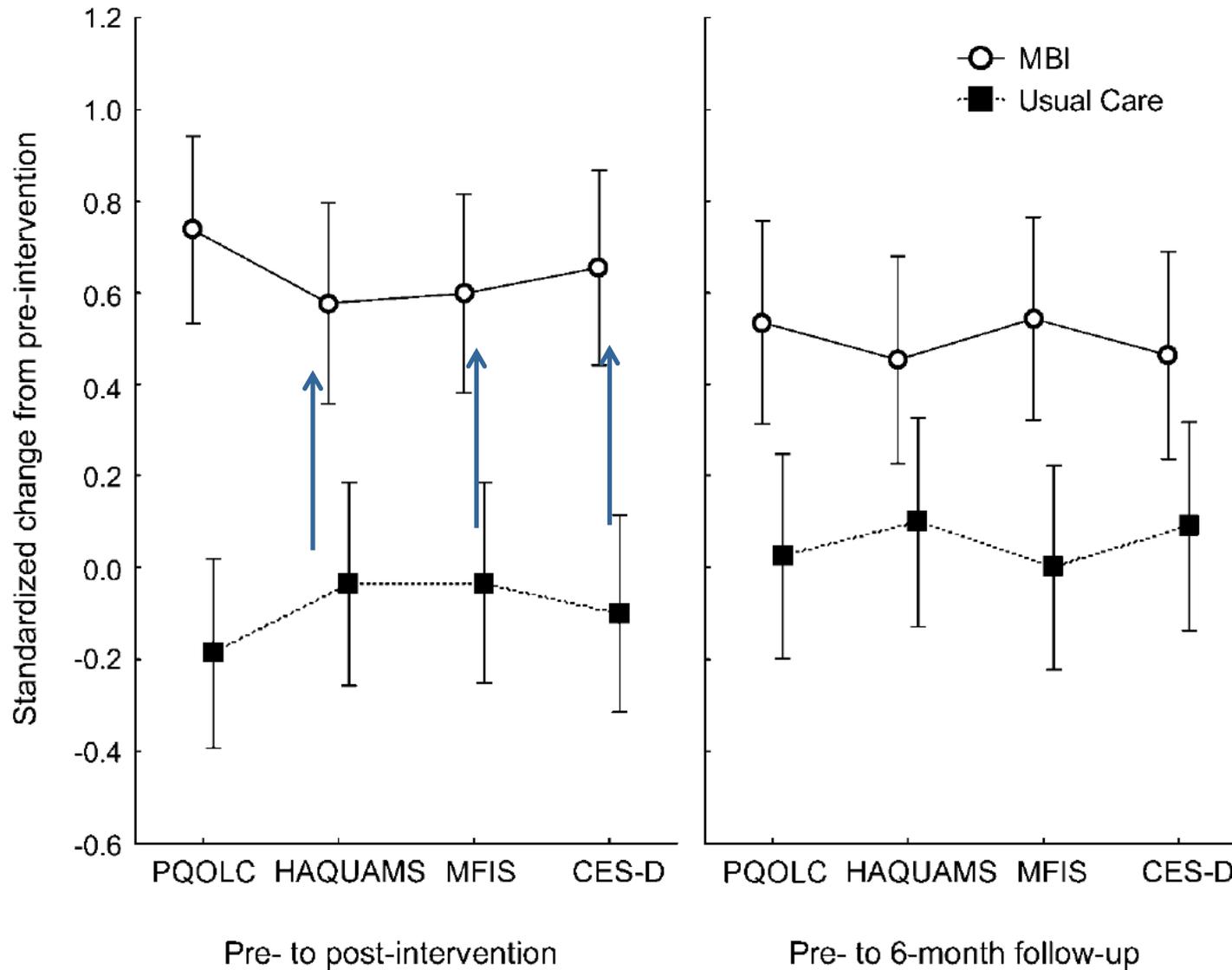
ing intention-to-treat analysis, MBI, compared with UC, improved nonphysical dimensions of pri-

RCT (Warte-Kontroll) mit n=140 Patienten, 8 Monate  
Endpunkte: Lebensqualität, Depression, Fatigue  
Training: in Gruppen 10-35, 2,5h/Woche, 1 Samstag, Eigentaining 45-60min./Tag

other chronic disorders that diminish HRQOL.

**Classification of evidence:** This trial provides Class III evidence that MBI compared with UC improved HRQOL, fatigue, and depression up to 6 months postintervention. *Neurology*® 2010;75:1141-1149

# Lebensqualität, Depression und Fatigue verbessert



5



Hi Mrs. Fox!

Welcome to deprexis!

You've decided to turn on the computer and spend your time with me because it means you've taken the first and most difficult step toward being. My experience has shown that if you actively engage with this, you really benefit from it!

Today, I'd like to get to know you a little bit. If I have a sense of your suggestions that fit your personal situation.

I've also prepared a little recording to introduce myself. Check it out!

 Introducing deprexis (2:09 min)

What do you mean you want to "get to know" me? A computer can't really "know me" - can it?

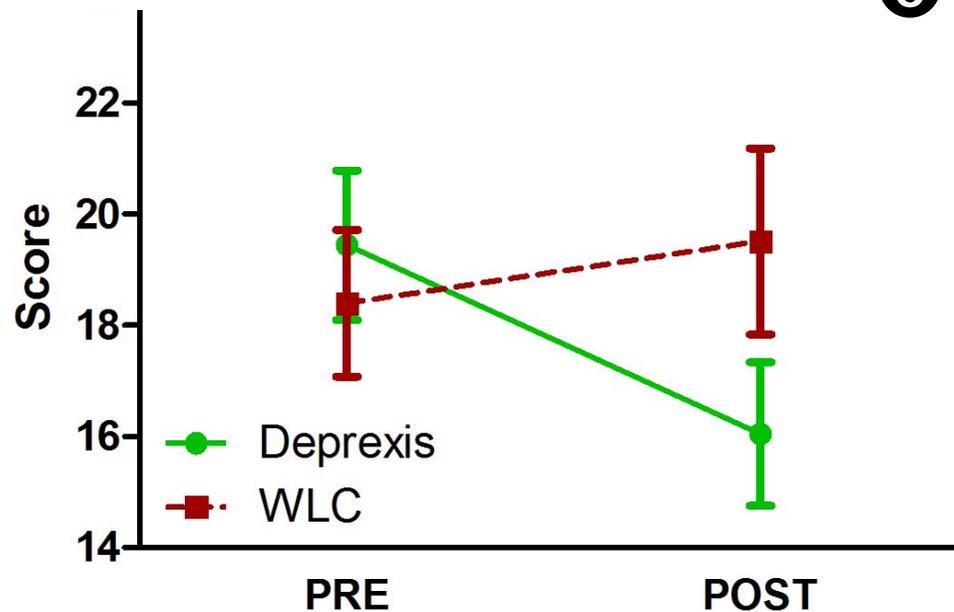
What kinds of suggestions will you have for me?

I'm really not feeling very well. I hope you'll be able to help.

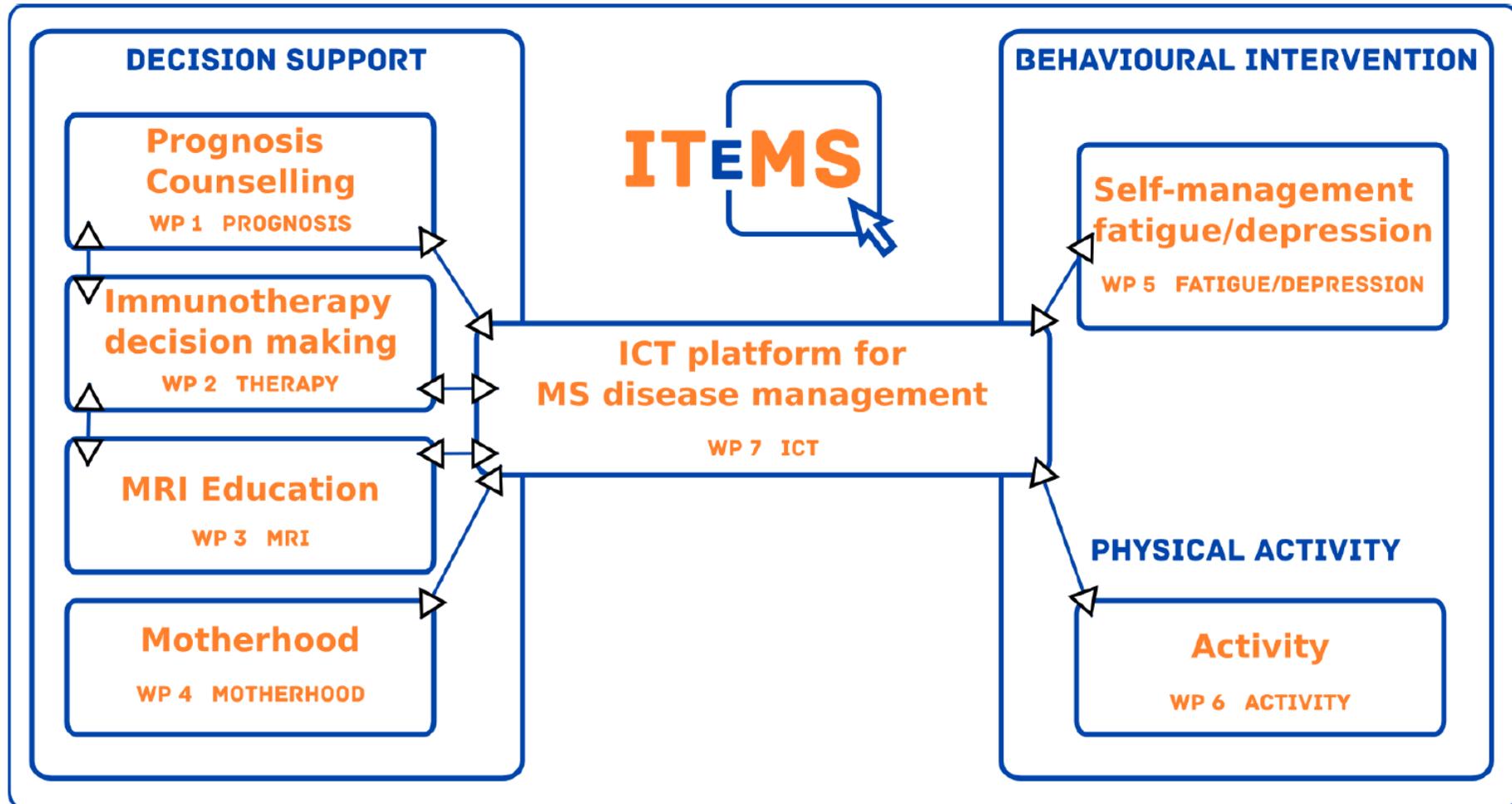
Answer

**Depressionstherapie:**  
 Internetbasiertes, interaktives  
 Therapieprogramm, geprüft in 3 RCTs  
 n=70, 1. RCT bei MS (Warte-Kontroll)  
 ⇒ Signifikante Besserung von  
 Depression, Lebensqualität

6



# Information Communication Technology to enhance autonomy and participation in MS



Pending funding application at EU Horizon 2020

- Gesundheit ist ein Adaptationsprozeß
- MS-Immuntherapien bremsen die Erkrankung, langfristiger Effekt unklar
- Neue Substanzen haben es schwer
- Gehen, Denken, Sehen = Hauptsorgen von Patienten
- Sport ist möglicherweise beste Neuroprotektion
- Stress ist ein Modulationsfaktor von MS.
- Stressmanagement und Edukation haben möglicherweise Effekt auf den Krankheitsprozeß
- Mindfulness und Acceptance-Comitment-Treatment (ACT) verbessern Lebensqualität
- Internet kann eine wichtige Selbstmanagementplattform sein