

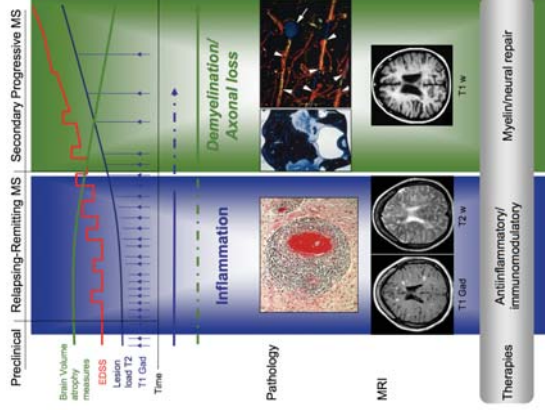
Deklaration Interessenskonflikte

- **Finanzielle oder Eigentümerinteressen:**
 - CellProtect, Cellerys
- **Tätigkeiten für die pharmazeutische Industrie und andere Firmen des Gesundheitssystems:**
 - Beraterarbeiten (z.B. im Rahmen von Advisory Boards, Vorträge vor Firmenangehörigen): Biogen, Merck, Genzyme Sanofi, Novartis, Roche
- **Drittmittel / Spenden:**
 - Fördermittel d. Industrie: Novartis, Biogen, CellProtect
 - Öffentliche Mittel: EU, ERC, SNF, Schweizer MS Gesellschaft, DFG, KTI, Univ. Zürich, Innovationspool USZ, Wyss Zürich Translational Medicine
- **Persönliche Beziehungen:** -
- **Sonstige Mitgliedschaften:**
 - Vorstand und Mitglied des wissenschaftlichen Beirats Schweizer MS Gesellschaft

Multiple Sklerose – Update Behandlungsoptionen

Seminar Pharmazeutische Gesellschaft Zürich, 4.2.2016

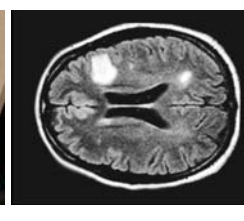
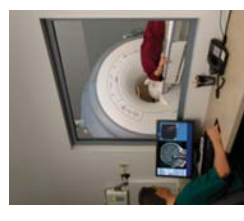
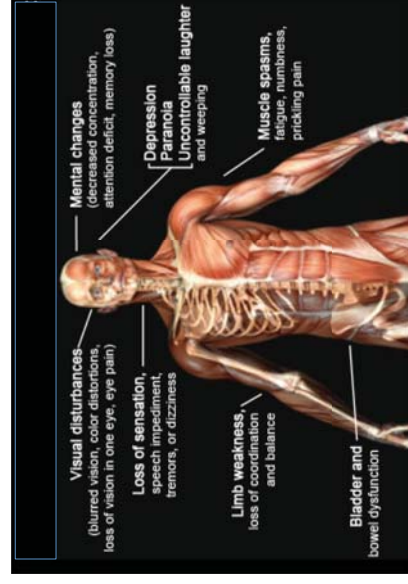
Roland Martin
Neuroimmunologie und MS Forschung,
Neurologische Klinik, UniversitätsSpital Zürich



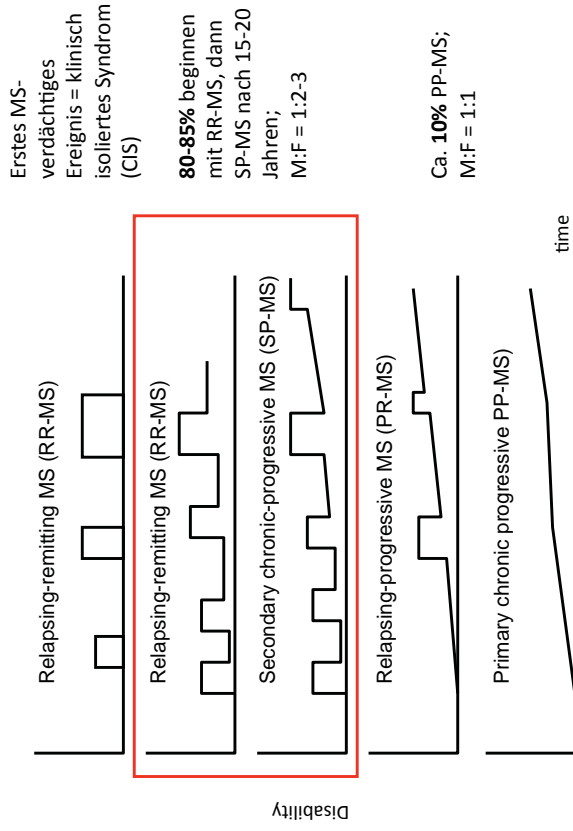
Multiple Sklerose

- Betrifft bevorzugt junge Erwachsene (20-40 Jahre)
- Sozio-ökonomisch sehr wichtig
- Autoimmune/innate Entzündung
- Demyelinisierung, axonaler/neuronaler Schaden, Glioproliferation und veränderter Metabolismus
- Wird als CD4+ T Zell-vermittelte Autoimmunerkrankung angesehen

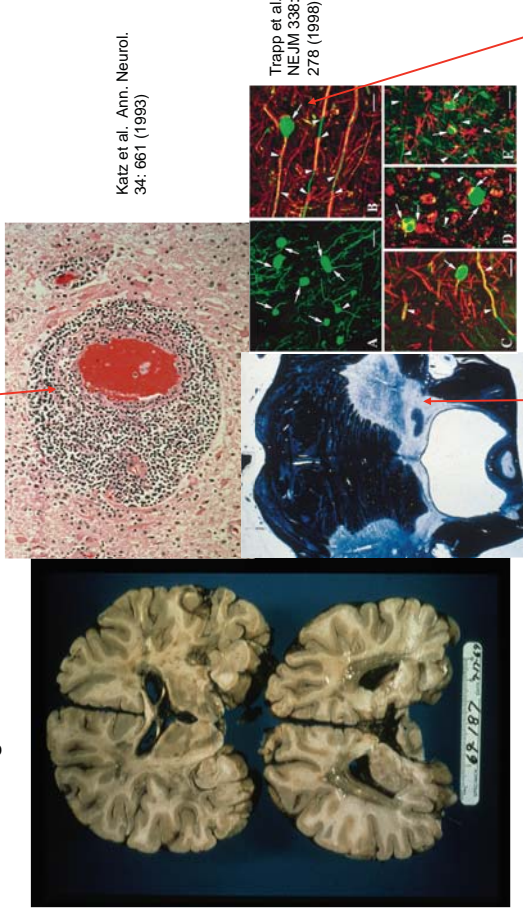
Typische Krankheitszeichen und Symptome; Diagnose heute per MRI



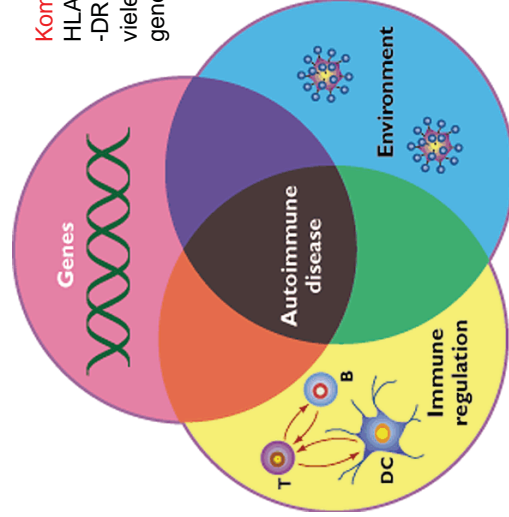
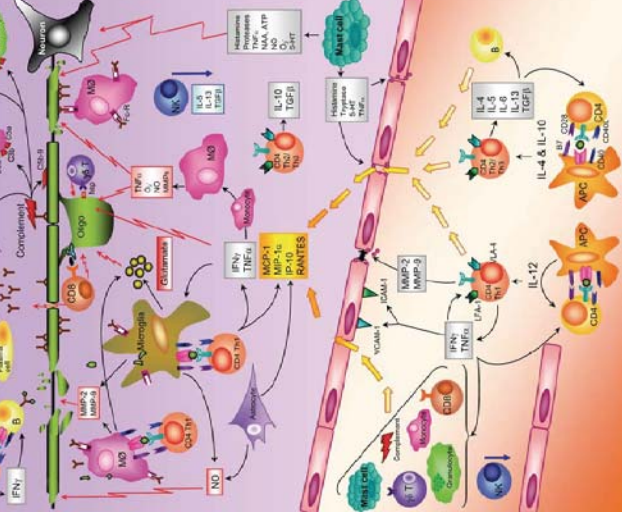
Formen der MS



Pathologie der MS



Immunmechanismen der MS

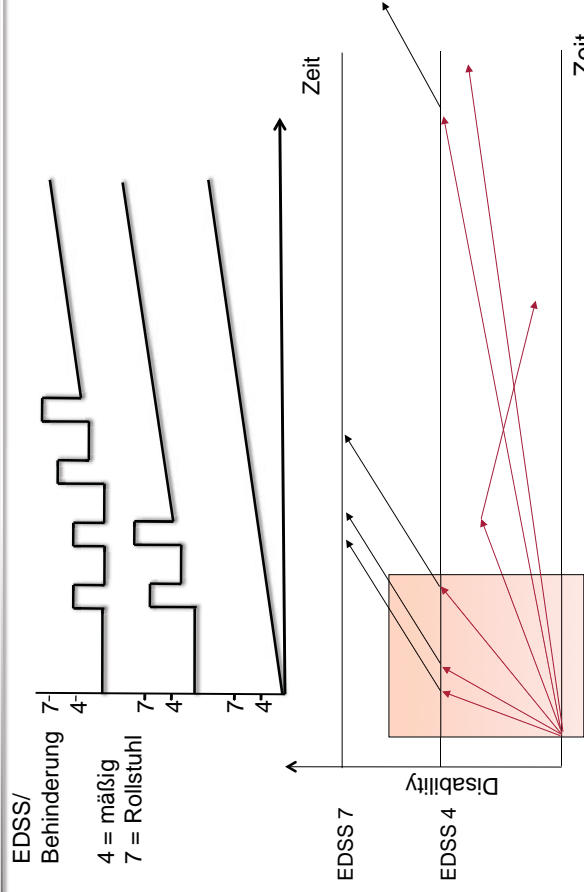


Komplex genetischer Hintergrund:
 HLA-DRB1*15:01,
 -DRB5*01:01; IL7RA, IL2RA,
 viele andere (ca. 200 „common genetic variants“)

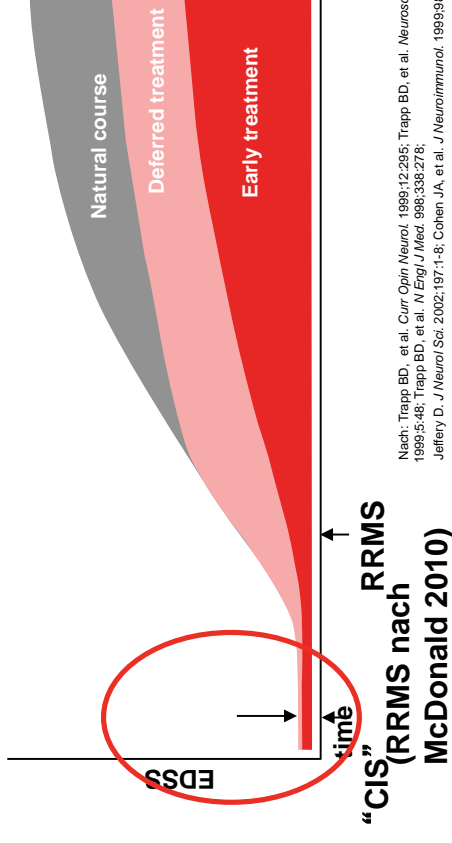
Umweltfaktoren: virale infektionen (EBV), niedriges Vitamin D, Rauchen, Adipositas, Schichtarbeit....)

Therapieziele

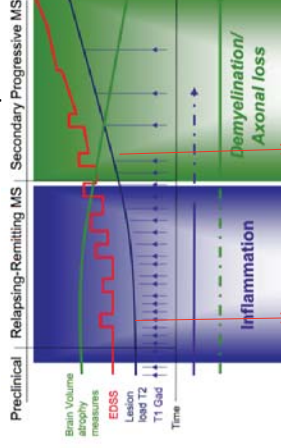
- Frühzeitiges Verhindern weiterer Schübe und Behinderung
- Unterbrechung der autoimmunen Entzündung oder gar Wiederherstellung von Immuntoleranz
- Schutz des ZNS Gewebes vor Entzündungsschaden, Glutamat-vermittelter Exzitotoxizität, metabolischer Erschöpfung u.a.m.
- *Bei bereits bestehendem Schaden – Neuroregeneration*
- Verbesserung von Symptomen (Schwäche, Schmerz, Spastik,)



Frühtherapie der MS



Current treatment “landscape” in MS



- First line treatment
- steroids (R)
 - *plasmapheresis (R)*
 - glatiramer-acetate
 - interferon- β
 - fingolimod
 - fumaric acid
 - teriflunomide

- Second line treatment
- natalizumab (a-VLA-4)
 - mitoxantrone
 - alemtuzumab (anti-CD52)
 - *anti-CD20*
 - *anti-CD25*
 - *laquinimode*
 -

- Second/third line treatment
- Autologous hematopoietic stem cell transplantation (aHSCT)
 - “Auxiliary”
 - regular physical activity
 - sun exposure, Vit D3 adjustment
 - nutrition

- Symptomatic tx
- 4-aminopyridine
 - cannabis
 - antispastic medic.
 - tx of neuropathic pain
 - bladder/urinary problems
 - tx of fatigue

Lange zugelassene, injizierbare Substanzen

Freiname	Handelsname	Indikation
Interferon-b1b*	Betaferon ®*	CIS, RRMS, SPMS
Interferon-b1a	Avonex ®** Rebif ®* Plegridy ®*1	CIS, RRMS RRMS RRMS
Glatiramer-acetate**	Copaxone ®*	RRMS

* s.c.

** i.m.

1 zugelassen 2015

Kürzlich neu zugelassene Substanzen

Freiname	Handelsname	Indikation	Zulassung
Fingolimod*	Gilenya ®	RRMS	(2011)
Teriflunomide*	Aubagio ®	RRMS	(2013)
Dimethylfumarate*	Tecfidera ®	RRMS	(2014)
Alemtuzumab**	Lemtrada ®	RRMS	(2015)

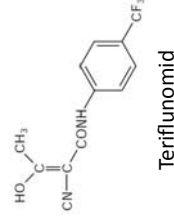
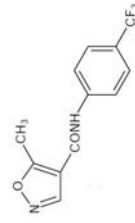
* oral

** i.v.

Teriflunomid



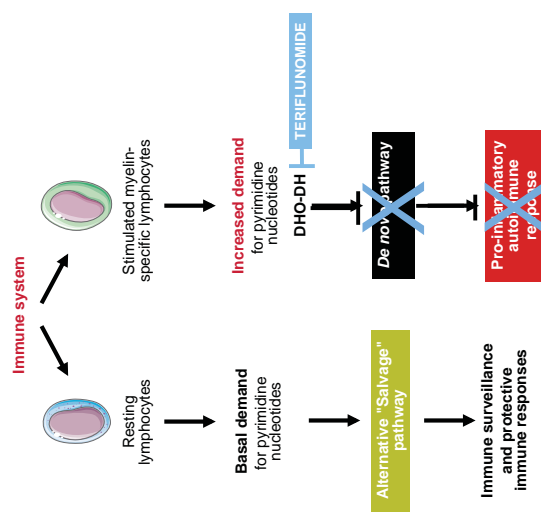
- 14 mg oral (Tablette) 1x tgl.
 - Niedriges Potenzial für Medikamentenwechselwirkungen
 - Keine Dosisanpassung
 - Zu oder ausserhalb der Mahlzeiten
- Umfangreiches Phase III Programm (CIS, frühe RRMS)
 - In naiven und vorbehandelten Patienten untersucht



1. Genzyme/Sanofi data on file
RRMS, relapsing multiple sclerosis; CIS, clinically isolated syndrome; IFN-β, interferon beta

Teriflunomid Angenommener Wirkmechanismus bei MS

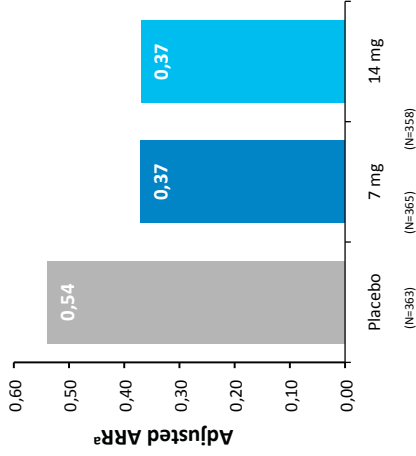
- Hemmt selektiv und reversibel die Dihydroorotat Dehydrogenase (DHODH), ein Schlüsselenzym für die Proliferation aktivierter T Zellen.
- Der Pyrimidine Salvage Stoffwechselweg wird durch Teriflunomide nicht beeinflusst.



Der exakte Wirkmechanismus von Teriflunomid wird bisher nicht verstanden.

Gold and Wolinsky, *Acta Neurol Scand* 2011;124:75-84

Teriflunomid – Wirksamkeit (TEMSO – Phase III) Schubratenreduktion (Primärer Zielparameter)



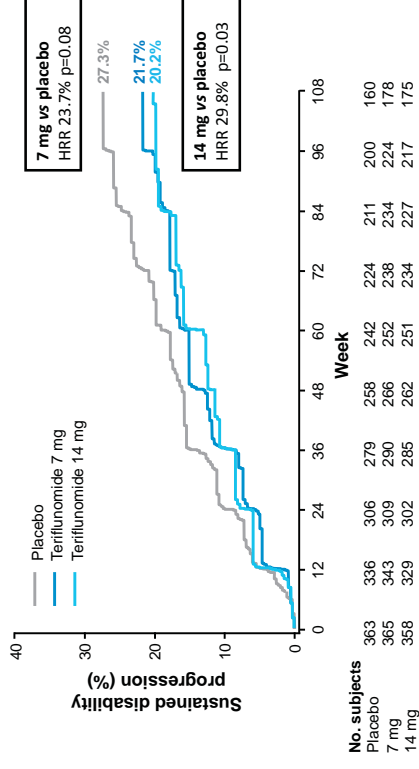
*Adjusted for EDSS score strata and region at baseline, taking duration of treatment into account
ARR, annualized relapse rate; RRR, relative risk reduction
O'Connor et al. *N Engl J Med* 2011;365:1293-303

TEMSO: allgemeine ($\geq 10\%$) SAEs wurden unter Teriflunomid häufiger beobachtet^a

Event, n(%)	Placebo (n=360)	Teriflunomide 7 mg (n=368)	Teriflunomide 14 mg (n=358)
Diarrhea			
SAE	32 (8.9)	54 (14.7)	64 (17.9)
Leading to discontinuation	0	0	1 (0.3)
Nausea			
SAE	26 (7.2)	33 (9.0)	49 (13.7)
Leading to discontinuation	0	1 (0.3)	0
Hair thinning/Decreased hair density^b			
SAE	12 (3.3)	38 (10.3)	47 (13.1)
Leading to discontinuation	0	2 (0.5)	5 (1.4)
ALT Increase			
SAE	24 (6.7)	44 (12.0)	51 (14.2)
Leading to discontinuation	5 (1.4)	5 (1.4)	5 (1.4)
	8 (2.2)	10 (2.7)	8 (2.2)

^a Adverse events by MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) preferred terms $\geq 10\%$ in any group, occurring more frequently in the teriflunomide 14-mg group compared to placebo; ^b MedDRA preferred term for hair thinning; alopecia
AE, adverse event; TEAE, treatment emergent AE; ALT, alanine aminotransferase
O'Connor et al. *N Engl J Med* 2011;365:1293-303

Teriflunomid – Wirksamkeit (TEMSO – Phase III) Behinderungszunahme (Sekundärer Zielparameter)



HRR, hazard ratio reduction
O'Connor et al. *N Engl J Med* 2011;365:1293-303

Zusammenfassung Teriflunomid

- Orale Substanz mit voraussichtlich guter Verträglichkeit (Haarausfall/-verlust, Lebertoxizität, Teratogenität); voraussichtlich keine schweren Nebenwirkungen.
- Cave: Teratogen (definitiv nicht bei Schwangerschaftswunsch)
- Unklarer Wirkmechanismus (Hemmung von T Zell Proliferation; andere?)
- Hinsichtlich Wirksamkeit vergleichbar bzw. etwas wirksamer als bisherige Erstlinientherapien.

Für Eskalation relevant:

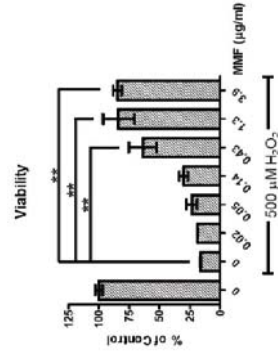
- Nebenwirkungsprofil insgesamt gut, aber langes Nachwirken
- Keine Verträglichkeit mit Schwangerschaft
- Wegen der geringen Wirkungen nur begrenzt sinnvoll für eine Therapie-Eskalation (eher ein Austausch)
- Nicht klar, inwiefern sich das lange Nachwirken auf eine darauffolgende Substanz günstig oder ungünstig auswirkt

Dimethylfumarate (Tecfidera®)

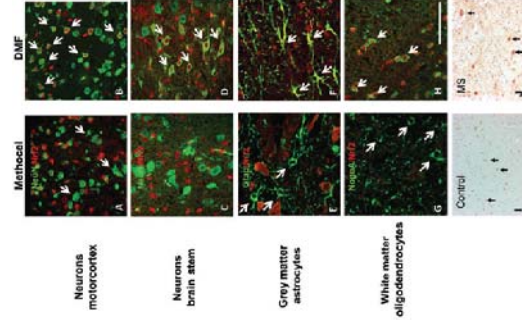
- Orale Substanz
- 240 mg oral 2 x tgl.; Einschleichen über 2 Wochen
- Für Psoriasis bereits seit langem zugelassen (Fumaderm® und Psorinovo®); insgesamt gute Wirksamkeit und gutes Sicherheitsprofil (bei Psoriasis)
- Wirkmechanismus zum Einen über die Differenzierung von dendritischen Zellen in eine immunmodulierende Richtung, zum Anderen über neuroprotektive Effekte; insgesamt aber ebenfalls schlecht verstanden.

Dimethylfumarat - Mechanismen

Linker et al., Brain 134: 678 (2011)



DMF has cytoprotective effects via induction of Nrf2 (nuclear factor related factor 2; involved in stress pathways)

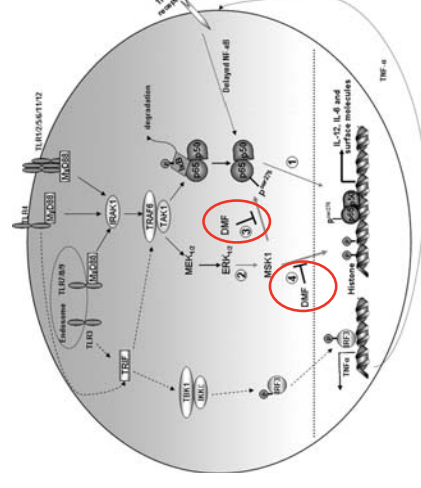


DMF - Wirkmechanismen

- DMF wirkt auf Immunzellen
- Induziert einen Typ II DC Phänotyp (Shift von Th1/Th17 Zellen zu Th2 Zellen > IL-4, IL-10)

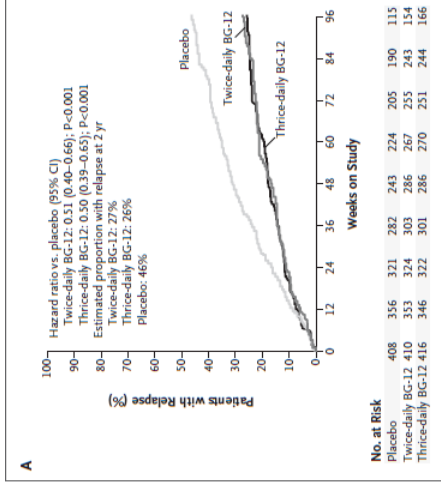
(Ghoreschi et al. JEM 2011)

- TLR Signaltransduktion führt zu TLR NF-κB Aktivierung.
- DMF hemmt Schritte (p65 und ERK1/2-MSK1) des NF-κB Stoffwechselwegs.



(Peng et al. J Biol Chem 2012)

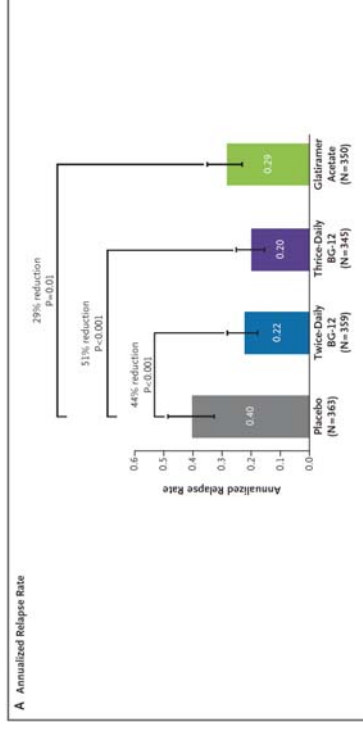
Phase III Studiendaten (DEFINE)



ca. 50% Schubreduktion vs. Placebo in beiden Dosen

Gold et al. NEJM 2012

Phase III Studiendaten (CONFIRM)



Signifikante Reduktion der Schübe auch gegenüber Verum

Fox et al. NEJM 2012

Zusammenfassung Dimethylfumarat

- Orale Substanz mit bisher guter Verträglichkeit (Übelkeit, Flushing, gastrointestinale Unverträglichkeit, Lymphopenie, ALT Erhöhung; 4 PML Fälle unter Tecfidera, weitere unter Fumaderm, Psorinovo); lang anhaltende Lymphopenien auch nach Absetzen nicht verstanden. Leicht gesteigerte Infektanfälligkeit.
- Hinsichtlich Wirksamkeit mit Fingolimod vermutlich wirksamste orale Substanz
- Bedeutung des neuroprotektiven Effekts noch unklar, aber interessantes „Nebenprofil“

Für Eskalation relevant

- Abklingen der Wirkung voraussichtlich relativ rasch
- Da es ebenfalls Lymphopenien erzeugt, beim Umsetzen von DMF oder nach DMF sollte man BB und Zelldifferenzierung gut im Auge behalten (Zeiten?)
- De-Eskalation/Umsetzen von Natalizumab auf DMF (PML Risiko; wie geht man hiermit um?)

Fingolimod (Gilenya®)

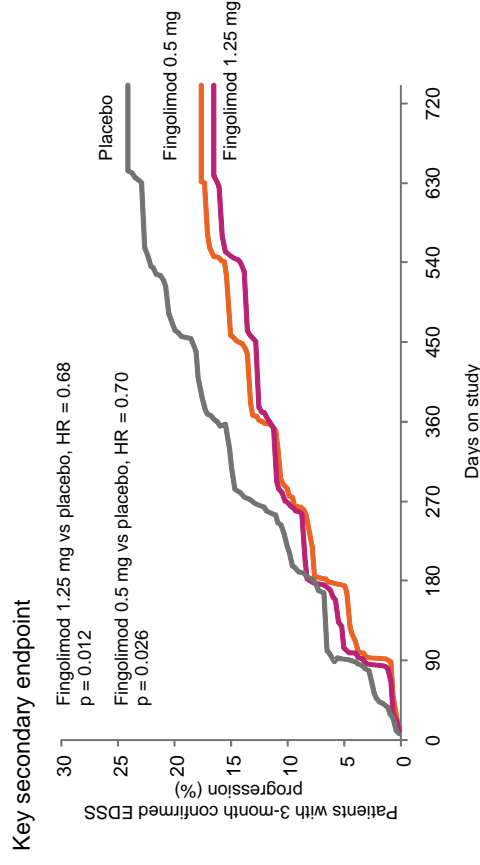
- Derivat von Myriocin aus *Isaria sinclairii*
- Strukturanalogon des Sphingosins
- Wird nach Aufnahme in die Zelle phosphoryliert
- Agonist des Sphingosin1-Phosphat Rezeptors (S1-P_{1,3,4,5})
- Indikation: Erst-Therapie (USA, Schweiz), Zweittherapie (EU)



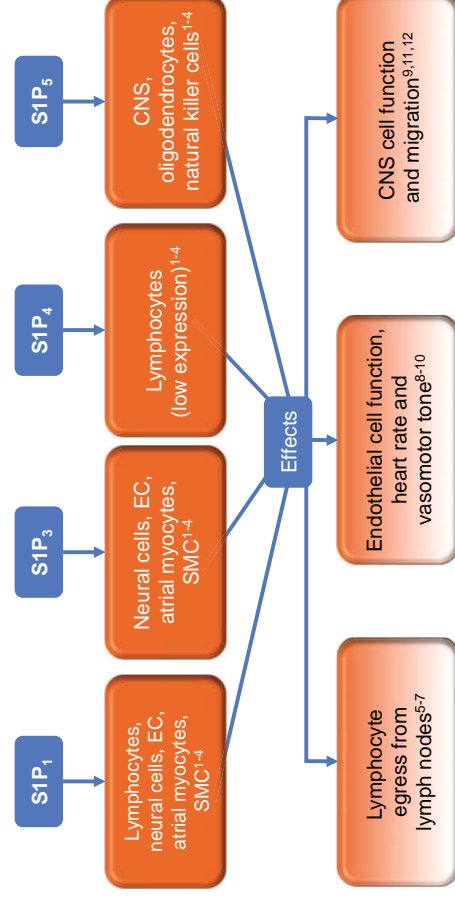
Transforms: Fingolimod vs. Avonex



Freedoms: Reduktion der Behinderungsentwicklung



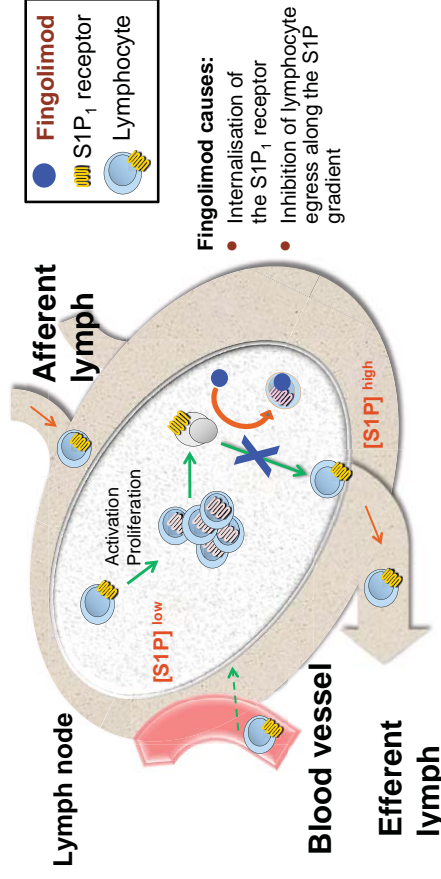
Fingolimod phosphatate auf vier von fünf Sphingosine-1-phosphate Rezeptoren¹⁻⁴



EC, endothelial cells; SMC, smooth muscle cells; CNS, central nervous system

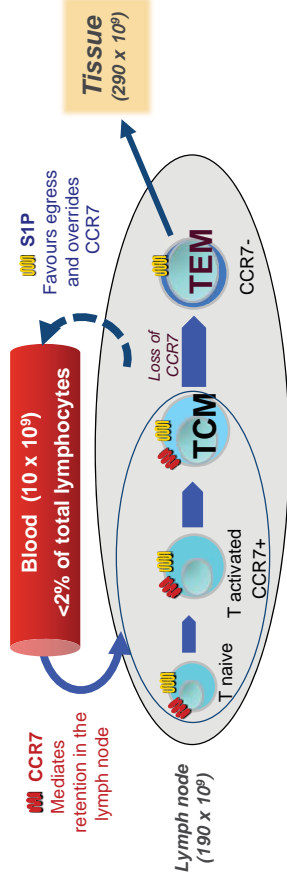
1. Chun J, Hartung HP. *Clin Neuropharmacol* 2010; 2. Birkenmeier V et al. *Nat Rev* 2010; 3. Aktas O et al. *Nat Rev* 2010; 4. Koyrakh L et al. *Am J Transplant* 2005; 5. Mandala S et al. *Science* 2002; 6. Baumhueter T et al. *Expert Opin Invest Drugs* 2007; 7. Marzouban M et al. *Nature* 2004; 8. Birkenmeier V. *Pharmacol Ther* 2007; 9. Mizugishi K et al. *Mol Cell Biol* 2008; 10. Massberg S, von Andrian UH. *N Engl J Med* 2006; 11. Kimura A et al. *Stem Cells* 2007; 12. Jallat C et al. *J Neurosci* 2005

Fingolimod verhindert, dass Lymphozyten Lymphknoten verlassen



Model based on Brinkmann V et al. *J Biol Chem* 2002; Maitoubian M et al. *Nature* 2004; Brinkmann V. *Br J Pharmacol* 2009

T cell Zirkulation durch Lymphknoten:
CCR7-vermittelte Retention vs S1P₁-vermittelte Auswanderung



- S1P / S1P₁ signalling promotes lymphocyte egress by overriding CCR7 mediated retention
- TEM are not retained in the lymphoid tissue like naive and TCM cells
 - they lack the CCR7 receptor
 - they do not regularly recirculate between blood and lymphoid tissues
- TEM play a key role in immunosurveillance

T naive, naive T cell; TCM, central memory T cell; TEM, effector memory T cell; CCR7, C-C chemokine receptor type 7
Sallusto F et al. *Nature* 1999; Mackay CR. *Nature* 1999; Sallusto F et al. *Annu Rev Immunol* 2004; Lanzavecchia A, Sallusto F. *Science* 2000; Appay V et al. *Cytometry A* 2008; Westermann J, Pabst R. *Clin Invest* 1992; Pham TH et al. *Immunity* 2008; Brinkmann V et al. *Nat Rev Drug Discov* 2010

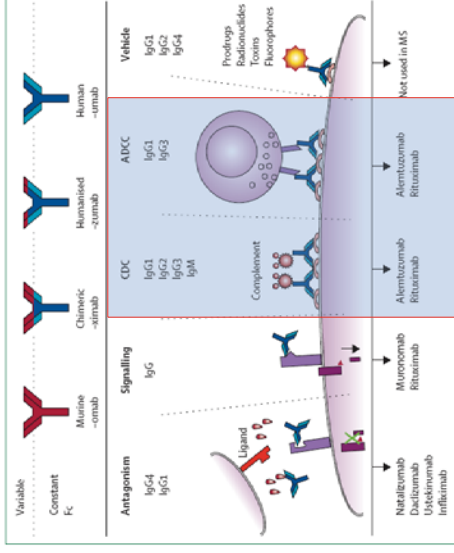
Nebenwirkungen (Fingolimod)

- Kardiovaskuläre NW (AV-Blockaden, Bradykardie, Blutdruckabfall)
- Leberwerterhöhungen
- Makulaödem
- Haut: Präkanzerosen
- Lymphopenien
- 3 Fälle mit PML
- Reaktivierung von Herpes Virusinfektionen: HSV1 und Varizella-Zoster-Virus; es hat schwere Fälle und einzelne Todesfälle (generalisierter Zoster; HSV1 Enzephalitis) gegeben.
- Deshalb: jährliche Kontrollen von Haut, Auge; regelmässige Blutkontrollen

Für Eskalation relevant

- Abklingen der Wirkung voraussichtlich relativ rasch
- Da es ebenfalls Lymphopenien erzeugt, beim Umsetzen von Fingolimod oder nach Fingolimod sollte man BB und Zelldifferenzierung gut im Auge behalten (Zeiten?)
- De-Eskalation/Umsetzen von Natalizumab auf Fingolimod (PML Risiko; wie geht man hiermit um?)

Monoklonale Antikörper in Entwicklung



Natalizumab (anti-VLA4:
zugelassen

Alemtuzumab (anti-CD52):
zugelassen

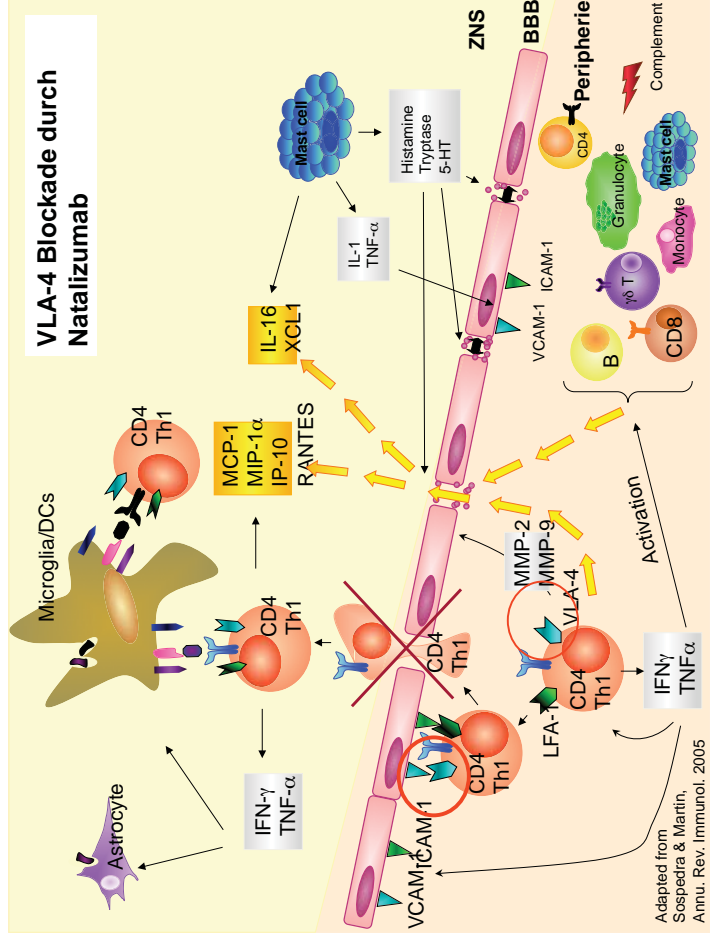
Rituximab (anti-CD20):
Phase II; off-label im
Einsatz

Ocrelizumab (anti-CD20):
Phase III

Daclizumab (anti-CD25):
Phase III

Ofatimumab (anti-CD20):
Phase II

Aus Lutterotti & Martin, Lancet Neurol. 2008



Natalizumab (Tysabri®)

- Humanisierter monoklonaler Antikörper (IgG4κ) gegen die Alpha-Kette des $\alpha 4\beta 1$ Integrins auf Lymphozyten
- **CD4**, -8 und B-Zellen im Liquor reduziert (Stuve et al, Ann. Neurol. 2006)
- Gabe (300 mg) als Infusion alle 4 Wochen
- AFFIRM-Studie und SENTINEL Zulassungsstudien
- > 70% Reduktion der Schübe und Gd-aufnehmenden Läsionen
- Nach Auftreten von 2 PML Fällen in der Sentinel Studie Suspension der Zulassung
- Wiederzulassung 2006 in den USA
- > 100,000 Patienten unter Behandlung
- > 580 PML Fälle!

Zusammenfassung - Natalizumab

- Hoch wirksam
- Insgesamt sehr gut vertragen, aber nach 1 Jahr deutlicher Anstieg des PML Risikos (im ungünstigsten Fall 1/89; Vorbehandlung und anti-JCV Antikörperstatus erlauben Risikoabschätzung)
- > 580 Fälle von PML (>20% tödlicher Ausgang; meist schwere Restschäden)
- Immuntantwort im peripheren Immunsystem wird unter Natalizumab kaum/nicht verändert.

Natalizumab - Sicherheitsaspekte

- Angstgefühle, Pharyngitis, Ödeme, Hypersensitivitätsreaktion (bevorzugt bei der 2. und 3. Gabe)
- > 580 Fälle von PML, Mechanismus: Aktivierung von KM-B-Zell Vorläufer und Replikation von JCV (Ransohoff 2005) oder verminderte Immunüberwachung des ZNS
- Langzeiteffekte der Integrinblockade??
- Im Liquor CD4+/CD8+ Ratio wie bei AIDS
- Keine klare Häufung von Infekten

LEMTRADA Indikation

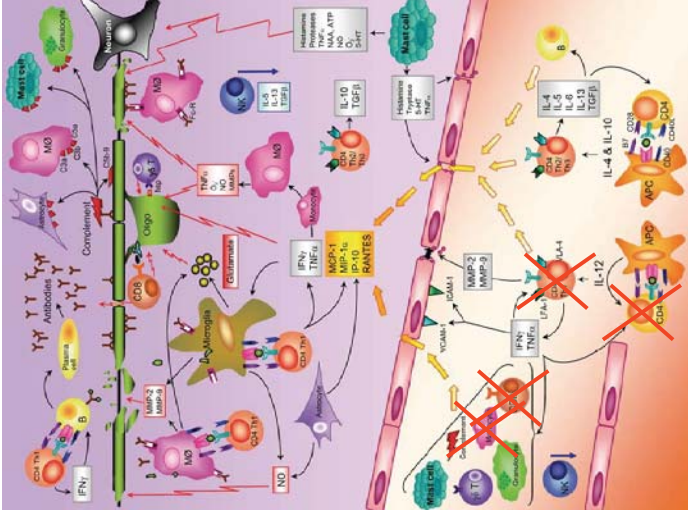
European Medicines Agency – Summary

- LEMTRADA is indicated for adult patients with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) with active disease defined by clinical or imaging features
- LEMTRADA is not recommended for patients with inactive disease or those stable on current therapy

Effekte von Lemtrada®
(Alemtuzumab, anti-CD52)

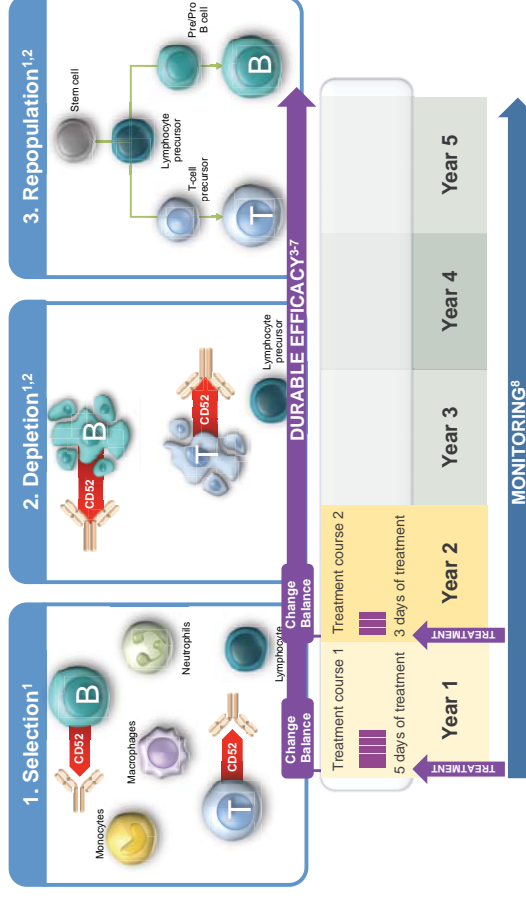
ZNS

Peripheres
Immunsystem



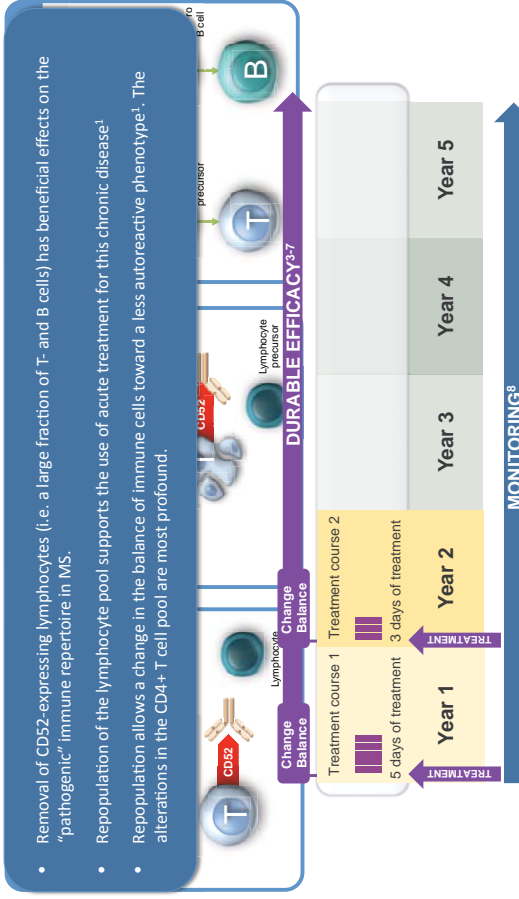
Aus Sospedra & Martin,
Annu. Rev. Immunol. 2005

Lang anhaltender Effekt von LEMTRADA wird auf
Verschiebungen im Immunsystem zurückgeführt



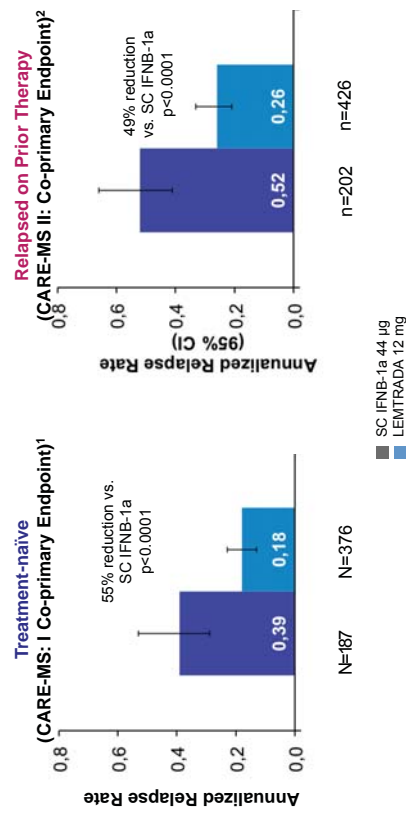
1. Hu Y et al. *Immunology* 2009;128:266-70. 2. Turner MJ et al. *J Neuroimmunol* 2013;261:28-36. 3. Coles AJ et al. *ACTRIMS/ECTRIMS 2014, Abstract P003*. 5. Henning HP et al. *ACTRIMS/ECTRIMS 2014, Poster P003*. 6. Arnold D. *ACTRIMS/ECTRIMS 2014, Poster P022*. 7. Fisher E. *ACTRIMS/ECTRIMS 2014, Poster P103*. 8. LEMTRADA GmbH, Genzyme Therapeutics Ltd.

Lang anhaltender Effekt von LEMTRADA wird auf Verschiebungen im Immunsystem zurückgeführt



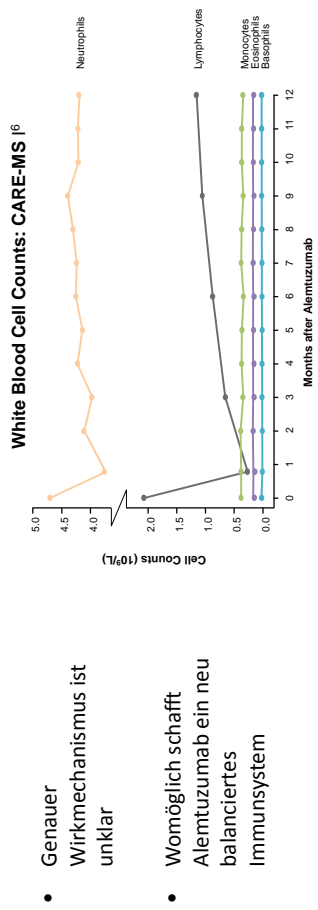
1. Hu Y et al. *Immunology*. 2009; 128:260-70. 2. Turner MJ et al. *J Neuroimmunol* 2013;261:38-38. 3. Coles AJ et al. *ACTRIMS/ECTRIMS* 2014, Poster P06.01. 4. ACTRIMS/ECTRIMS 2014, Poster P06.02. 5. Hanington HP et al. *ACTRIMS/ECTRIMS* 2014, Poster P06.3. 6. Arnold D. *ACTRIMS/ECTRIMS* 2014, Poster P02.2. 7. Fisher E. *ACTRIMS/ECTRIMS* 2014, Poster P10.3. 8. LEMTRADA SMC, Genzyme Therapeutics Ltd.

Lemtrada war dem s.c. IFNB-1a überlegen: ~50% Reduktion der jährlichen Schubrate (2 Jahre)



1. Cohen JA et al. *Lancet* 2012;380:1819-28. 2. Coles AJ et al. *Lancet* 2012;380:1829-36.

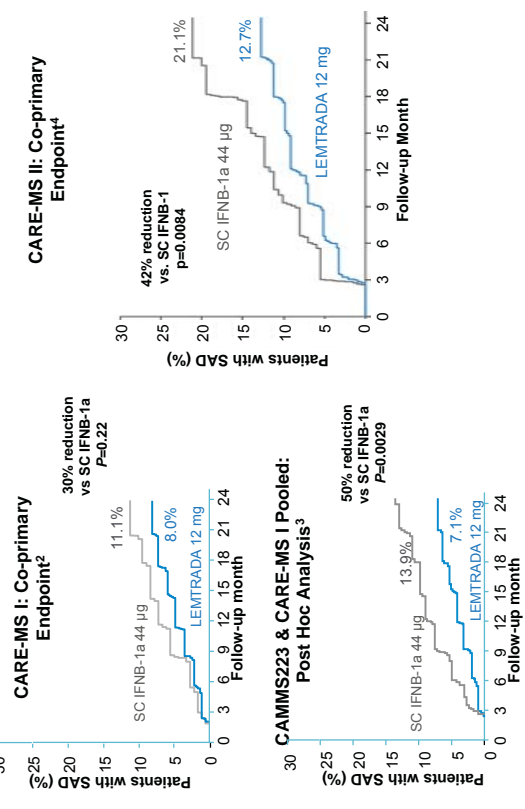
Alemtuzumab (Anti CD 52) - Wirkungsmechanismus



- Genauer Wirkmechanismus ist unklar
- Womöglich schafft Alemtuzumab ein neu balanciertes Immunsystem
- Präklinische Studien zeigen, dass viele Lymphozyten in lymphoiden Organen intakt & funktionstüchtig bleiben und die Immunantwort nur minimal beeinträchtigt ist.^{2,3, 4,5}
- T_{reg} Zellen sind prozentual erhöht während der Repopulationszeit¹⁻³
- Produktion von 'neurotrophic factors' ist erhöht⁴ (evt. für neuronale Reparatur)

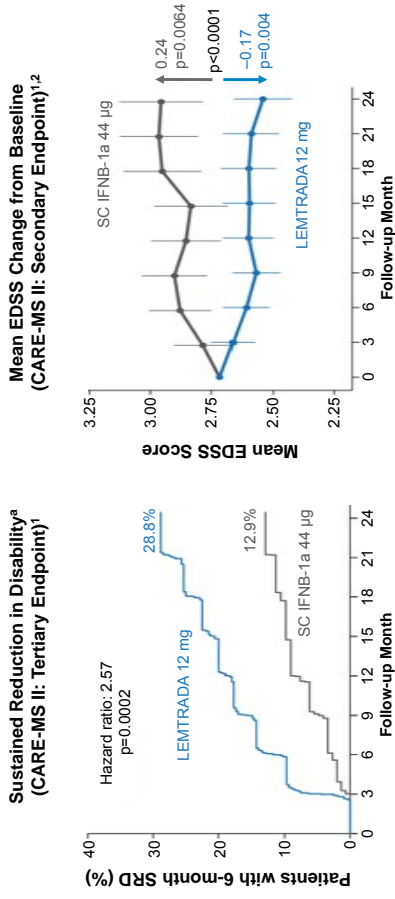
1. Coles AJ et al. *ACTRIMS/ECTRIMS* 2011, poster P06.172; 2. Hu Y et al. *Immunology* 2009; 128:260-270; 3. Turner MJ et al. *ACTRIMS/ECTRIMS* 2011, poster P06.207; 4. Turner MJ et al. *ACTRIMS/ECTRIMS* 2011, poster 791; 5. Sidors et al. *Keystone* 2011; 6. CARE-MS I Clinical Study Report (data on file, Genzyme Corporation).

Lemtrada verhindert die Behinderungszunahme vs s.c. IFNB-1a



1. Cohen JA et al. *N Engl J Med* 2008;259:1786-801. (Figure reprinted with permission from Massachusetts Medical Society); 2. Cohen JA et al. *Lancet* 2012;380:1819-28 (Figure reprinted with permission from Elsevier); 3. Meisler BC et al. *ACTRIMS/ECTRIMS* 2014, Poster P2.209. 4. Coles AJ et al. *Lancet* 2012;380:1829-36. 3. Coles AJ et al. *N Engl J Med* 2008;259:1786-801.

Lemtrada verbessert die vorbestehende Behinderung bei Patienten, die unter Vortherapie schubaktiv waren vs. s.c. IFNB-1a (2 Jahre)



^aSRD defined as a sustained reduction in disability, a decrease of ≥ 1 EDSS point lasting at least 6 months, assessed in patients with a baseline EDSS ≥ 2.0 .
1. Cohen JA et al. AAN 2012; Platform; 2. Coles AJ et al. Lancet 2012; 380: 1829-39; 3. Data on file, Genzyme Corporation.

Zusammenfassung der Nebenwirkungen

N (%)	SC IFNB-1a n=202	Alemtuzumab 12 mg/day n=435	Alemtuzumab 24 mg/day n=161
	Infusion Reaction^a AEs	NA	393 (90.3)
Serious Infusion Reaction AEs	0	12 (2.8)	5 (3.1)
Infection AEs	134 (66.3)	334 (76.8)	134 (83.2)
Serious Infection AEs	3 (1.5)	16 (3.7)	6 (3.7)
Malignancy	2 (1.0)	2 (0.46)	3 (1.9)
Acute myeloid leukemia	1	0	0
Basal cell carcinoma	1	1	1
Colon carcinoma	0	0	1
Thyroid papillary cancer	0	1	0
Vulval cancer, stage 0	0	0	1

- Infusions-assoziierte Reaktionen werden durch Prämedikation reduziert
- Infektionen waren meist mild bis moderat; keine lebensgefährlichen oder fatalen Infektionen

AE=Adverse Event

^a Adverse events traten zwischen Infusionsbeginn und 24 Stunden nach Infusion auf.

Autoimmune Nebenwirkungen

N (%)	SC IFNB-1a n=202	Alemtuzumab 12 mg/day n=435	Alemtuzumab 24 mg/day n=161
Thyroid AEs	10 (5.0)	69 (15.9)	31 (19.3)
Serious Thyroid AEs	0	2 (0.5)	2 (1.2)
I TP AEs	0	4 (0.9)	3 (1.9)
Serious I TP AEs	0	3 (0.7)	2 (1.2)

- Schilddrüsenbeteiligung
 - 94.3% mild oder moderat
 - Sprachen auf Therapie an
 - Keine Ophthalmopathie oder Thyrotoxikose
- Immune Thrombozytopenie
 - Durch Klinik und Labor-Monitoring entdeckt
 - Meistens auf first-line Therapie angesprochen
 - 1 Patient hatte Splenektomie während der Extensionsphase

Zusammenfassung Alemtuzumab

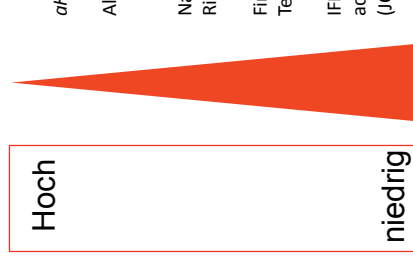
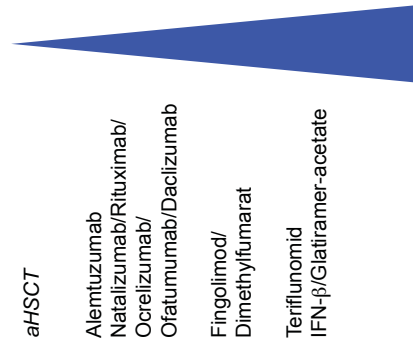
- Humanisierter, monoklonaler Antikörper gegen CD52 (abgeleitet von CAMPATH1), Rolle des CD52 auf B- und T Zellen unklar.
- Depletierender Antikörper; langanhaltende Eliminierung von B- und T Zellen (Monate bis Jahre; Effekt auf Knochenmark und hämatopoietische Nischen?)
- Sehr wirksam, aber auch hohe Nebenwirkungsrate
- Überwachung im engen Austausch mit Internisten sinnvoll.
- Gaben über jährliche, kurze Zyklen von Alemtuzumab (12mg oder 24 mg/Tag); erster Zyklus 5 konsekutive Tage im ersten Monat, dann an 3 Tagen Monat 12 und 24

Für Eskalation relevant

- Lang anhaltende Depletion von Lymphozyten (CD4+ T Zellen relativ am längsten); unklar, warum die Depletion so lange anhält
- Als Konsequenz sollte man voraussichtlich nicht eine depletierende Substanz oder eine Substanz, die zu Lymphopenien führt, nach dem Alemtuzumab einsetzen.
- Gut geeignet für Eskalation in aktiven Patienten

MS Behandlungen

Wirksamkeit



„Schätzung“ ; Kombinationstherapien bisher nicht erprobt

MS Behandlungen

Tab. 2 Übersicht über die zugelassenen Präparate (Stand Dezember 2014).

Wirkstoff	Anwendung	Dosierung	Handelsname
Alemtuzumab	i.v.	1. Behandlungsphase: 12 mg pro Tag an 5 Tagen 2. Behandlungsphase (nach 12 Monaten): 12 mg pro Tag an 3 Tagen	Lemtrada®
Azathioprin	p. o.	2 – 3 mg/kg KG, cave: Dosisadaptation nach Lymphozytenwert	diverse
Cyclophosphamid	i.v.	650 mg/m ² KOF alle 8 – 12 Wochen, cave: Dosisadaptation gemäß Fachinformation	Endovan®
Dimethylfumarat	p. o.	240 mg 2-mal täglich	Tecfider®
Fingolimod	p. o.	0,5 mg 1-mal täglich	Gilenya®
Glatirameracetat	s. c.	20 mg 1-mal täglich	Copaxone®
Interferon β-1a	i. m.	30 µg 1-mal wöchentlich	Avonex®
Interferon β-1a	s. c.	44 (22) µg 3-mal wöchentlich	Rebif®
Interferon β-1b	s. c.	250 µg jeden 2. Tag	Betaferon®
Intravenöse Immunglobuline	i. v.	im Einzelfall zu erwägen	diverse
Mitoxantron	i. v.	12 mg/m ² KOF alle 3 Monate, cave: Dosisadaptation gemäß Fachinformation; kumulative Lebenszeitdosis 100 mg/m ² KOF; als Einzel-fallentscheidung bis max. 140 mg/m ² KOF.	diverse
Natalizumab	i. v.	300 mg alle 4 Wochen	Tysabri®
Peginterferon β-1a	s. c.	125 µg alle 2 Wochen	Plegridy®
Teriflunomid	p. o.	14 mg 1-mal täglich	Aubagio®

i. m. – intramuskulär, i. v. – intravenös, KG – Körpergewicht, KOF – Körperoberfläche, p. o. – per os, s. c. – subkutan

Salmén & Chan, Fortsch. Neurol. Psych. 2015

Wichtigste Nebenwirkungen:

- IFN-beta (Rebif, Betaferon, Avonex, Plegridy): grippale Nebenwirkungen, Müdigkeit/Abgeschlagenheit, Muskelschmerzen, Leberwerterhöhungen, Blutbildveränderungen, Abszesse an der Einstichstelle; lästig wegen der s.c. oder i.m. Applikation (Patientin kann unter Therapie schwanger werden)
- Glatiramer-Acetate (Copaxone): Flush, Übelkeit; Kopfschmerzen, Engegefühl in der Brust, Kurzatmigkeit (kurz andauernd), Lipoatrophien im Bereich der Einstichstelle, lästig wegen täglicher s.c. Gabe (Patientin kann unter der Therapie schwanger werden)
- Teriflunomide (Aubagio): Kopfschmerzen, Leberwerterhöhungen, Ausdünnung der Haare, Übelkeit, Blutbildveränderungen, **teratogen!**
- Fingolimod (Gilenya): Bradykardie, AV Block, Makulaödem, Leberwerterhöhungen, Übelkeit, Müdigkeit, Reaktivierung von HSV-1 (Herpes labialis, -Enzephalitis) und VZV (Zoster, lokal oder generalisiert), präkanzeröse Hautveränderungen; Blutbildveränderungen (Lymphopenie), PML (vor Schwangerschaft absetzen)

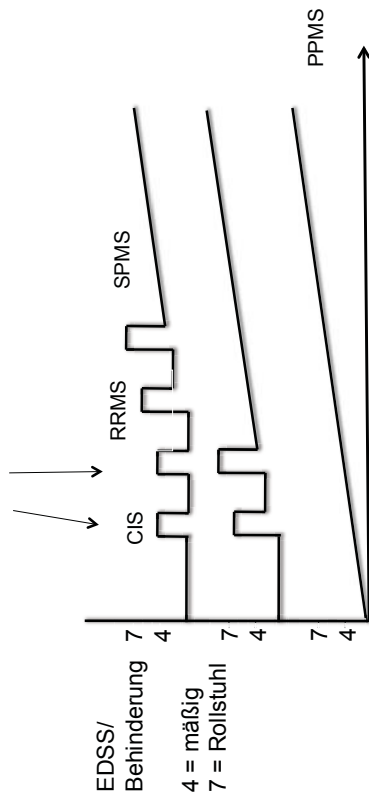
Wichtigste Nebenwirkungen:

- **Dimethylfumarate (Tecfidera):** Übelkeit, Brechreiz, Völlegefühl, Flushing, Leberwerterrhöhungen, Blutbildveränderungen (Lymphopenien), PML, (vor Schwangerschaft absetzen)
- **Natalizumab (Tysabri):** allergische Reaktionen (selten); Depression, Hautausschläge, leicht erhöhte Infektrate, **PML**, (Patientin kann unter Tysabri schwanger werden)
- **Alemtizumab (Lemtrada):** Zytokinreisetzungsyndrom während der Gabe; 30- >40% sekundäre Autoimmunerkrankungen (Schilddrüse, Immuntrombozytopenie, Goodpasture Syndrom), Entzündungen, maligne Erkrankungen, langanhaltende Zytopenie

Eskalation - Schubtherapie:

- **Methylprednisolon:** 5x1 g i.v.; (oder nur 3 Gaben) entsprechend Schubschwere), orales Ausschleichen (100 mg 2 Tage, 75 mg 2 Tage, 50 mg 2 Tage, 25 mg 2 Tage)
- Bemerkungen: rascheres Abklingen des Schubes; Langzeiteffekte nicht erwiesen
- Bei schlechtem Ansprechen und schwerer Symptomatik: 3 x 2 g Steroide innerhalb einer Woche
 - Bei weiterhin schlechtem Ansprechen: Plasmapherese (bei Pattern II MS wäre dies primär sinnvoll, wir haben aber bisher keinen Biomarker, um diese zu diagnostizieren)

Behandlungsbeginn



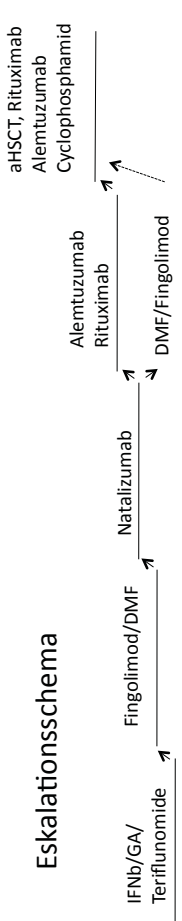
Typisches Szenario

- Diagnose: CIS mit hoher Wahrscheinlichkeit der Konversion; RRMS
- Beginn der Therapie mit IFNb, GA, Fingolimod, Teriflunomid, DMF (bei höherer Aktivität: Fingolimod oder Fumarat; evtl. Natalizumab)
- Neurol. Untersuchung, (Liquor), MRI (standardisiert) vor Beginn der Therapie
- Notwendige Laborkontrollen in den empfohlenen Zeiträumen
- Therapiekontrolle nach 6 Monaten, dann 12 Monaten; Hinweise für klinische oder MRI Aktivität?

Typisches Szenario, Forts.

- Bei Aktivität unter oralen Therapien Umsetzen/ Eskalation auf Natalizumab
 - Sobald PML Risiko zu hoch Umsetzen auf Fingolimod/ DMF, falls Durchbruchaktivität, d.h. neue Schübe und neue MRI Läsionen
 - **Was nun?**
- Optionen: a) Fingolimod, falls leichtere Schübe und wenig/kleine/nicht sehr destruktive MRI Läsionen
- Alemtuzumab
 - Off-Label Rituximab
 - autologe hämatopoietische Stammzelltransplantation

Eskalationsschema



- Bei Patienten mit prognostisch ungünstigem Beginn (schwerer Schub, Hirnstamm-/zerebelläre/Rückenmark Beteiligung, vielen (destruktiven) MR Läsionen, schlechte Rückbildungstendenz des Schubes) – primär eine der wirksameren oralen Therapien oder Natalizumab
- Die “Reihung” der monoklonalen Antikörper ist wichtig (Alemtuzumab sollte nicht am Anfang stehen, da es langanhaltende Cytopenien verursacht)
- PML Ausschluss beim Wechsel von Natalizumab auf Folgesubstanz (häufig erst Deeskalation auf orale Substanz)

Abk.: IFN = Interferon-beta; GA = Glatiramer-acetate,
DMF = Dimethylfumarat; aHSCt =
Stammzelltransplantation

Wichtigste Punkte in der Behandlungskontrolle:

- Neurologischen Ausgangspunkt und Behandlungsrationale begründen; Scores; Ausgangs-MRT; ggf. in den ersten Wochen nach Behandlung
- Behandlungskontrolle nach 6 Monaten (Neurostatus, MRT, Scores) – Evaluation ob neue Läsionen, Schübe; wenn ja: Bewerten der Zahl und Grösse neuer Läsionen bzw. eines Schubes; falls klares Nichtansprechen – Wechsel der Substanz
- Weitere Therapiekontrollen im 6-monatigem Abstand; bei vollem Ansprechen über minimal 18 Monate Ausdehnen der Therapiekontrollen auf jährlichen Abstand
- Verfolgen von Nebenwirkungen, Blutbildern ggf. in engerem Abstand bei Neurologen oder Hausarzt
- Nicht gelöst sind: Systematische Auswertung der MRTs (gleicher Scanner, gleiches Scan-Schema, Volumetrie...); Bedeutung des OCT oder funktioneller Parameter (EPs); systematisches Eskalationsschema dringend erforderlich.

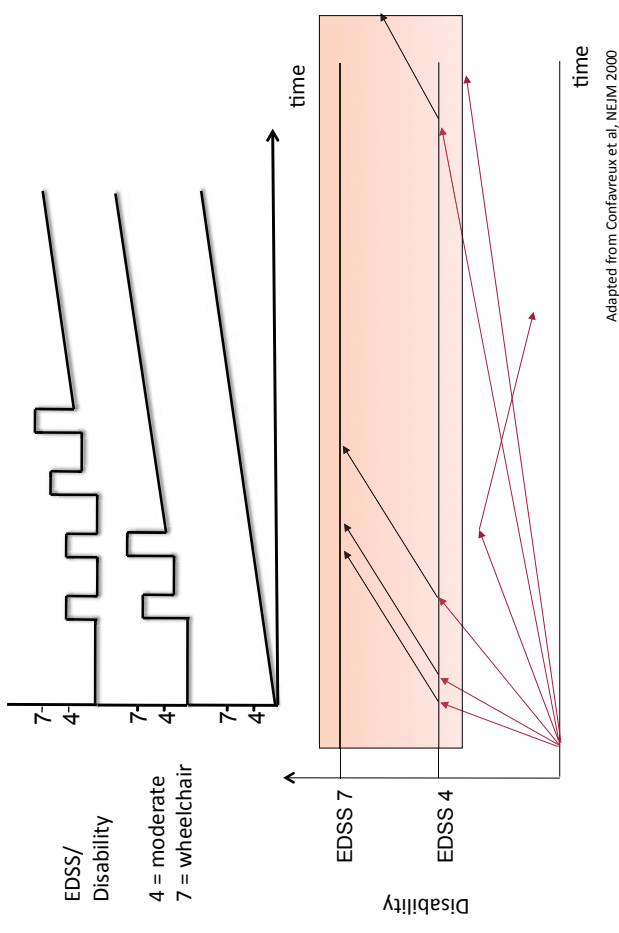
Symptomatische Therapien

- Cannabis (Dronabinol, Sativex) – Spastik, neuropathische Schmerzen
- 4-Aminopyridin (Fampridin) – Verbesserung von Kraft (Gehen), ca. 30-35% Ansprechrate
- Antispastika,
- **Zusätzliche Empfehlungen:** Vit D3 hochnormal einstellen, Rauchen einstellen, körperliche Betätigung/Sport, gesunde Ernährung (Olivenextrakt; Hydroxytyrosol), Omega-3-Fettsäure

Die wichtigsten “unmet medical needs” in der MS

- Hoch effektive immunmodulatorische Therapien mit wenig/minimalen Nebenwirkungen
- Behandlungen, die an den Ursachen der Erkrankung ansetzen (komplettes Anhalten/Heilen); Toleranzinduktion, hämatopoietische Stammzelltransplantation
- **Neuro-/Myelin-protective Behandlungen** (während der progressiven Erkrankung)
- **Regenerative/restorative Behandlungen** “ “
- **Kombinations/-individualisierte Behandlungen** “ “
- **Behandlungen der wichtigsten Symptome** (Spastik, Schmerzen, neuropsychiatrische/-kognitive Problemen, Fatigue, autonome Störungen)

Krankheitsevolution der MS



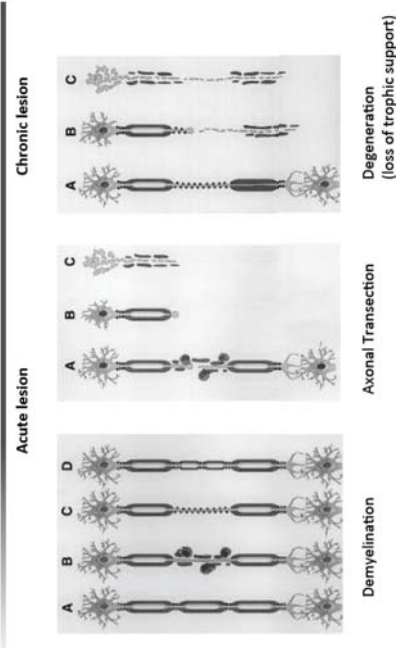
Welche Pathomechanismen tragen zur “Neurodegeneration” während der chronischen MS bei (und davor)?

- Chronische Microglia Aktivierung
- Aktivierung von Astrozyten
- Umverteilung von Ionen Kanälen, metabolische Veränderungen
- Demyelinisierung und ungenügende Remyelinisierung
- Verlust von Axonen und Neuronen
- Radikal-vermittelter zellulärer “Stress”
- Fehlen von Wachstumsfaktoren und Vorläuferzellen; proinflammatorische Zytokine

→ Jeder dieser Mechanismen bietet Behandlungsansatzpunkte.

Pathomechanismen der chronischen MS

Several mechanisms lead to neurodegeneration

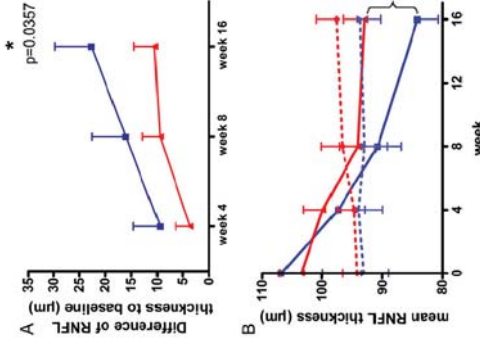


A Randomized, Double-Blind, Phase 2 Study of Erythropoietin in Optic Neuritis

Kunz-Wolffram Silbs, MD,^{1,2} Katharina Hein, MD,³ Muriel B. Stettler, MD,³ Anke Götzlitz,⁴ Christoph Czapka, MD,⁵ Kerstin Scholz, MD,⁶ Barbara Käsmann-Kellner, MD,⁷ Paragiotis Papanagiotou, MD,⁸ Nina Schaffler, MD,⁹ Cordula Restemeyer, MD,⁹ Diana Bittersohl, MD,¹⁰ Andrea Hasenstein, MD,¹⁰ Bernhard Seitz, MD,⁷ Wolfgang Reith, MD,⁸ Klaus Faebender, MD,¹ Reinhard Hilgess, PhD,¹¹ Christoph Heesen, MD,⁹ Mathias Bähr, MD,³ and Ricardo Diem, MD,^{1,12}

ANN NEUROL. 2012;72:199–210

- OCT als primärer Zielparameter - optic neuritis – erythropoietin (EPO) versus Standardtherapie (Steroide)
- Kleine Studie (3 Zentren; 40 Patienten)
- >50% Verbesserung durch EPO versus Standardtherapie
- Keine hämatopoietischen Nebenwirkungen



Die Zukunft

Neuro-/Myelin regenerierende Ansätze:

- anti-Lingo; anti-Nogo

Hämatopoietische Stammzelltransplantation

Antigen-spezifische Tolerisierung

Sinnvolle off-label Therapien

Neuroprotektive Substanzen:

- Erythropoietin, Amilorid, weibliche/männliche Geschlechtshormone (Oestriol, Testosteron), Minocycline, Guanabenz, Ibudilast, Pirfenidon, Fluoxetin, Riluzol

Zukünftige Behandlung der MS

