

ADDITIONAL SLIDE KIT

IMMUNTHERAPIEN DER MULTIPLLEN SKLEROSE

Autor: PD Dr. med. Michael Linnebank, Zürich

Letzte Aktualisierung: Dezember 2012

Zur Verfügung gestellt durch:*
TEVA Pharma AG

* Dieses Additional Slide Kit wurde von einem unabhängigen Team von Neurologen erstellt und dient ausschliesslich Informationszwecken.

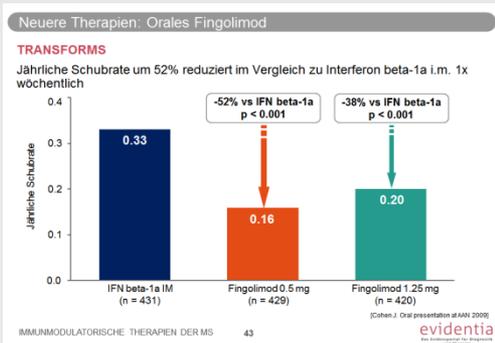
evidentia
Das Evidenzportal für Diagnostik
und Therapie

Inhalt

1. Einführung	<u>Seite 05</u>
2. Aktuell zugelassene Therapien	<u>12</u>
• CIS	<u>14</u>
• RRMS	<u>20</u>
3. Neuere Therapien	<u>45</u>
• Orales Fingolimod	<u>45</u>
• Intravenöses Natalizumab	<u>55</u>
• Therapieeskalation	<u>69</u>
• SPMS	<u>75</u>
4. Synopsis	<u>78</u>
5. Referenzen	<u>80</u>

Ansichtsoptionen des Slide Kits

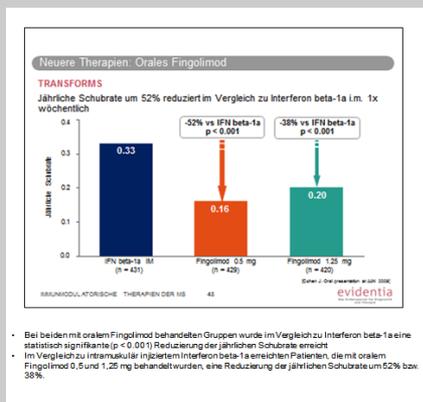
Folien



Folien

Bildschirmansicht: Klicken Sie im Menü ‚Ansicht‘ auf ‚Normalansicht‘.

Folien inkl. Notizen



Folien und Notizenseiten mit Hintergrundinformationen

Bildschirmansicht: Klicken Sie im Menü ‚Ansicht‘ auf ‚Notizenseite‘.

Inhalt

1. Einführung	Seite 05
2. Aktuell zugelassene Therapien	12
• CIS	14
• RRMS	20
3. Neuere Therapien	45
• Orales Fingolimod	45
• Intravenöses Natalizumab	55
• Therapieeskalation	69
• SPMS	75
4. Synopsis	78
5. Referenzen	80

Einführung

Die Multiple Sklerose (MS) ist in unseren Regionen die häufigste neurologische Krankheit junger Erwachsener und bei diesen eine der wichtigsten Ursachen von Behinderung, die geistige und körperliche Funktionen betreffen und soziale und ökonomische Auswirkungen haben kann.

Ätiologie und Pathophysiologie der MS sind nur unvollständig verstanden. Bekannt ist, dass eine Vielzahl von Faktoren die Entstehung der MS beeinflussen. Viele davon betreffen das Immunsystem, z.B. das Vorliegen von genetischen Varianten oder das Vorliegen früherer viraler Infektionen. Verschiedene Zellen und Moleküle des Immunsystems sind in MS-ähnlichen Tiermodellen und beim Menschen entscheidend an der Pathophysiologie der MS beteiligt. Somit ist anzunehmen, dass Autoimmunität zumindest ein wesentlicher Faktor der Ätiologie und Pathophysiologie der MS ist.

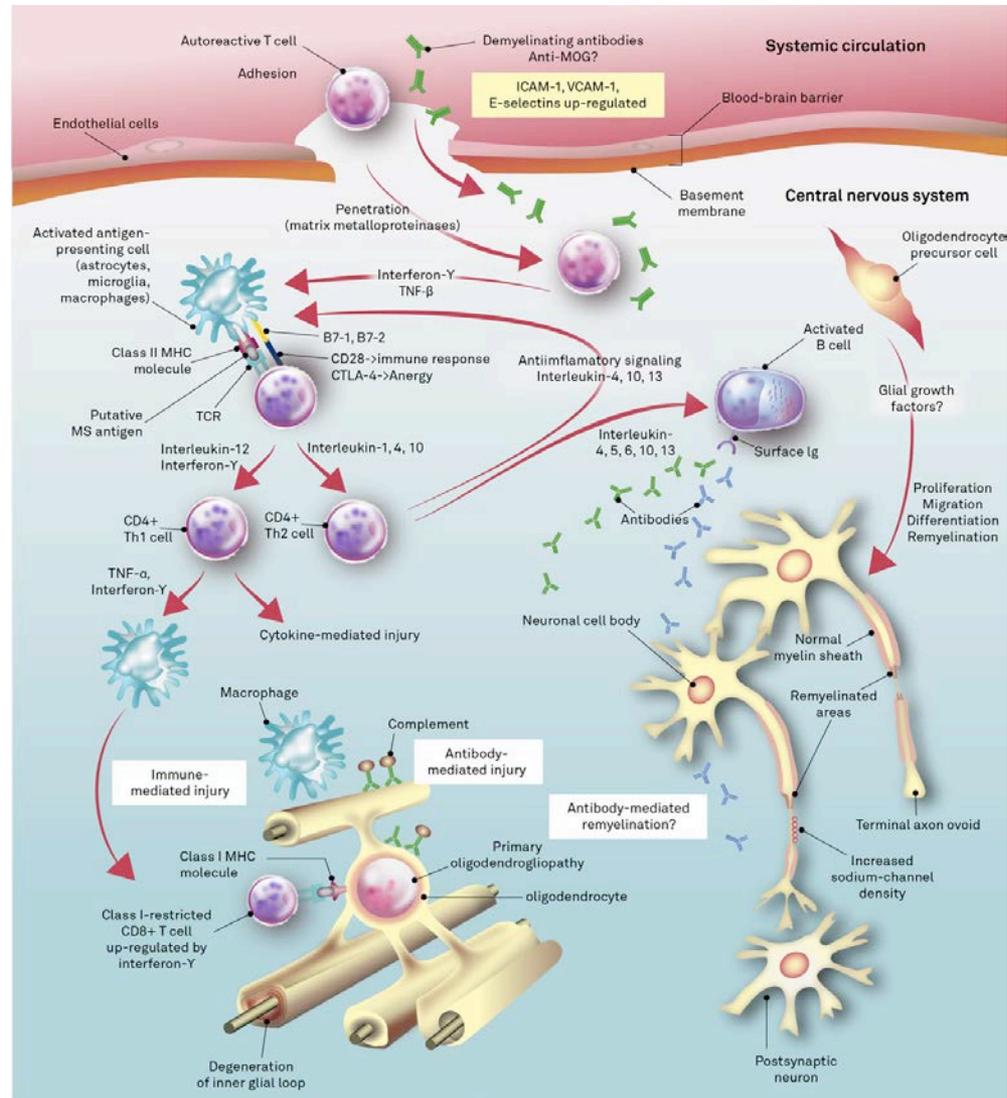
Einführung

Als mögliche autoimmune Mechanismen der MS werden diskutiert:

- Molekulares Mimikry (Antigene von z.B. Viren der Herpesgruppe ähneln Sequenzen des ZNS, z.B. des Myelin Basic Proteins → Kreuzreaktion).
- Bystander Activation: Infektionen z.B. mit Viren der Herpesgruppe führen zur Freilegung von Antigenen des ZNS, die sonst nicht präsentiert werden und gegen die somit eine nur unvollständige Immuntoleranz besteht.

Entsprechend zielt die Wirkung der heutigen Medikamente gegen MS auf das Immunsystem: Die Medikamente «modulieren» das Immunsystem, d.h. sie verändern es auf mehr oder weniger gut bekannte Weise in einer für den Verlauf der MS günstigen Form. Der Hauptmechanismus ist die Minderung von Entzündungsaktivität im zentralen Nervensystem (ZNS). Hierbei haben einige der Medikamente eine lokale oder systemische, mehr oder weniger selektive und unterschiedlich stark ausgeprägte allgemein immunsupprimierende Wirkung, die über die Immunmodulation hinausgeht.

Einführung



[Nach Barten et al. 2010: An der MS beteiligte immunologische Mechanismen – Ziele der MS-Therapien]

Einführung

Die heute verfügbaren Medikamente unterscheiden sich in Merkmalen wie Wirkmechanismus, Wirksamkeit, Sicherheit, Langzeiterfahrung, Nebenwirkungen, Art und Häufigkeit der Anwendung, Zulassung und Preis.

Die folgende Zusammenstellung soll helfen, einen Überblick über die derzeit verfügbaren Medikamente zur Immunmodulation und Immunsuppression bei MS zu geben.

Die im Slide Kit behandelten Substanzen

Immunmodulation:

- Interferone
- Glatirameracetat

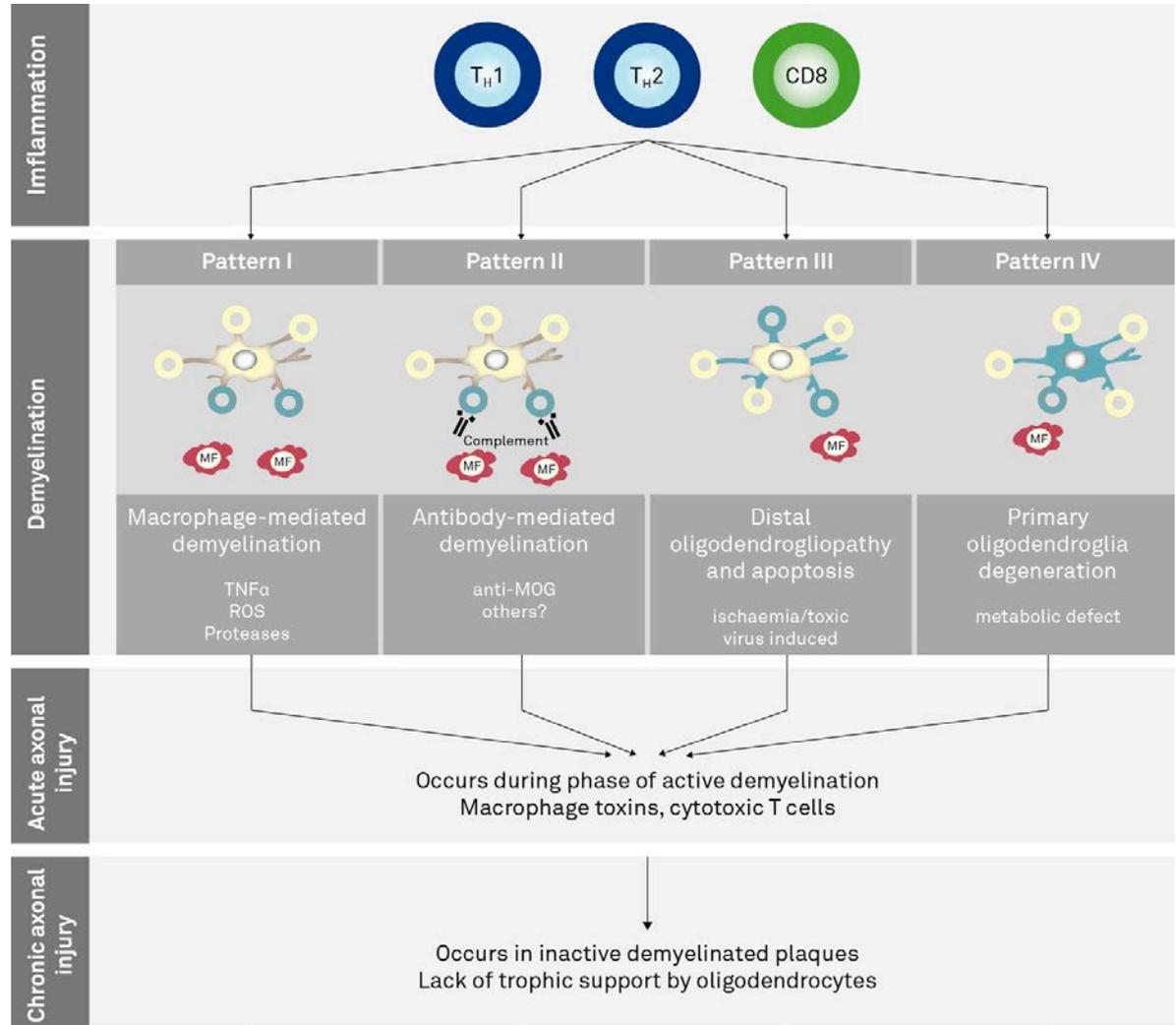
Immunsuppressoren:

- Fingolimod
- Natalizumab

Gemäss ATC-Code (Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem)

Einführung

Intra- und interindividuelle Unterschiede der MS-Pathologie können das Ansprechen auf die verschiedenen Therapien mitbedingen.



[Abb. Aus Barten et al. 2010]

Geschichte der MS-Therapie

- 1950'er: MS-Schubtherapie mit adrenocorticotropem Hormon (ACTH) zur Stimulation der endogenen Kortison-Produktion mit anti-inflammatorischen und immunsupprimierenden Effekten, später MS-Schubtherapie mit hochdosierten intravenösen Steroiden.
- 1980'er: Immunsuppression, z.B. mit Azathioprin.
- 1990'er: Immunmodulation mit Interferon-beta: Interferon beta 1b s.c. (1993), 1a i.m.(1996) und 1a s.c. (1998).
- 2000'er: Immunmodulation mit Glatirameracetat (2001), Eskalationstherapie der schubförmig-remittierenden MS (RRMS) und Therapie der sekundär chronisch-progredienten MS (SPMS) mit Mitoxantron (2006), Eskalationstherapie der RRMS und Therapie der hochaktiven RRMS mit Natalizumab (2006).
- 2010'er: Erste orale Therapie der RRMS mit Fingolimod (2011), symptomatische Therapie von Gehstörungen bei RRMS, SPMS und der primär chronisch-progredienten MS (PPMS) mit Fampridin (2011; bisher nicht in der Schweiz zugelassen)

Inhalt

1. Einführung	Seite 05
2. Aktuell zugelassene Therapien	12
• CIS	14
• RRMS	20
3. Neuere Therapien	45
• Orales Fingolimod	45
• Intravenöses Natalizumab	55
• Therapieeskalation	69
• SPMS	75
4. Synopsis	78
5. Referenzen	80

Übersicht: Aktuell zugelassene Therapien (Schweiz, Juni 2012)

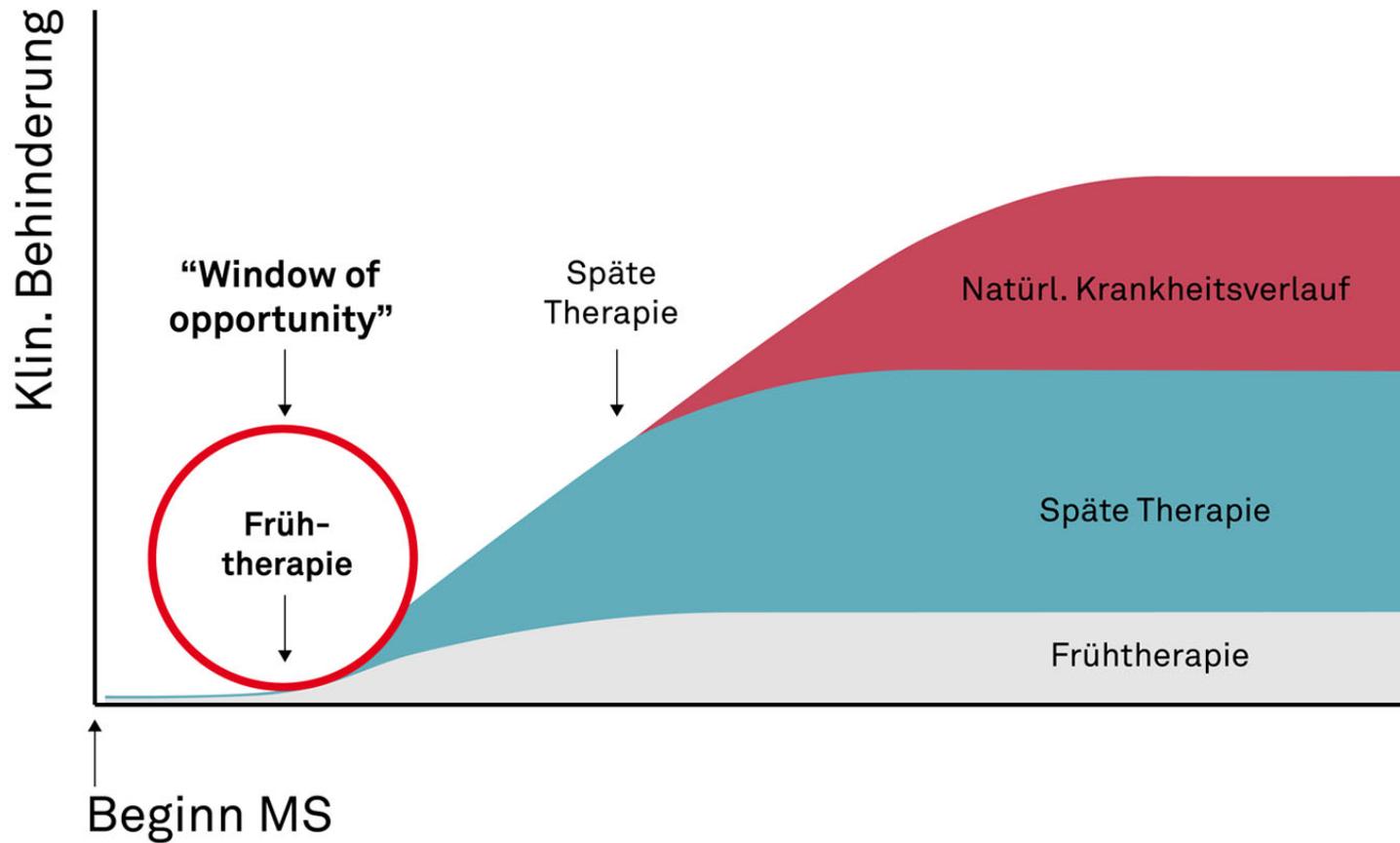
Medikament	Appl.	n	CIS	RRMS	SPMS
Avonex® (Interferon-beta 1a)	i.m.	1/w	+	+	
Betaferon® (Interferon-beta 1b)	s.c.	3,5/w	+	+	+
Rebif® (Interferon-beta 1a)	s.c.	3/w	(+)	+	(+)
Copaxone® (Glatirameracetat)	s.c.	1/d	+	+	
Gilenya® (Fingolimod)	oral	1/d		+	
Tysabri® (Natalizumab)	i.v.	1/m		(+)	
Mitoxantron® Sandoz, Novantron (Mitoxantron)	i.v.	2-6/y		(+)	
Endoxan® (Cyclophosphamid)	i.v.	varying		(+)	((+))
Methotrexat, diverse (Methotrexat)	p.o.	1/w		(+)	((+))

Endoxan, Methotrexat: MS im Kompendium nicht als Indikation genannt, sondern schwere/ bedrohliche Autoimmunkrankheiten (s. Kompendium)

Inhalt

1. Einführung	Seite 05
2. Aktuell zugelassene Therapien	12
• CIS	14
• RRMS	20
3. Neuere Therapien	45
• Orales Fingolimod	45
• Intravenöses Natalizumab	55
• Therapieeskalation	69
• SPMS	75
4. Synopsis	78
5. Referenzen	80

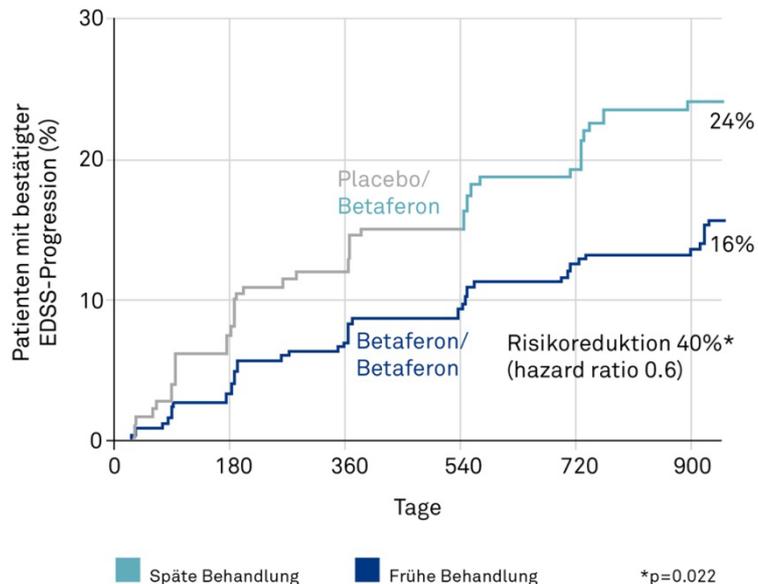
Frühtherapie beim CIS



Frühtherapie beim CIS

BENEFIT-STUDIE (3-Jahres-Follow-up-Studie)

Kaplan-Meier-Kurve für die Wahrscheinlichkeit einer bestätigten (6 Monate) EDSS-Progression über 3 Jahre. Frühe vs. späte Behandlung



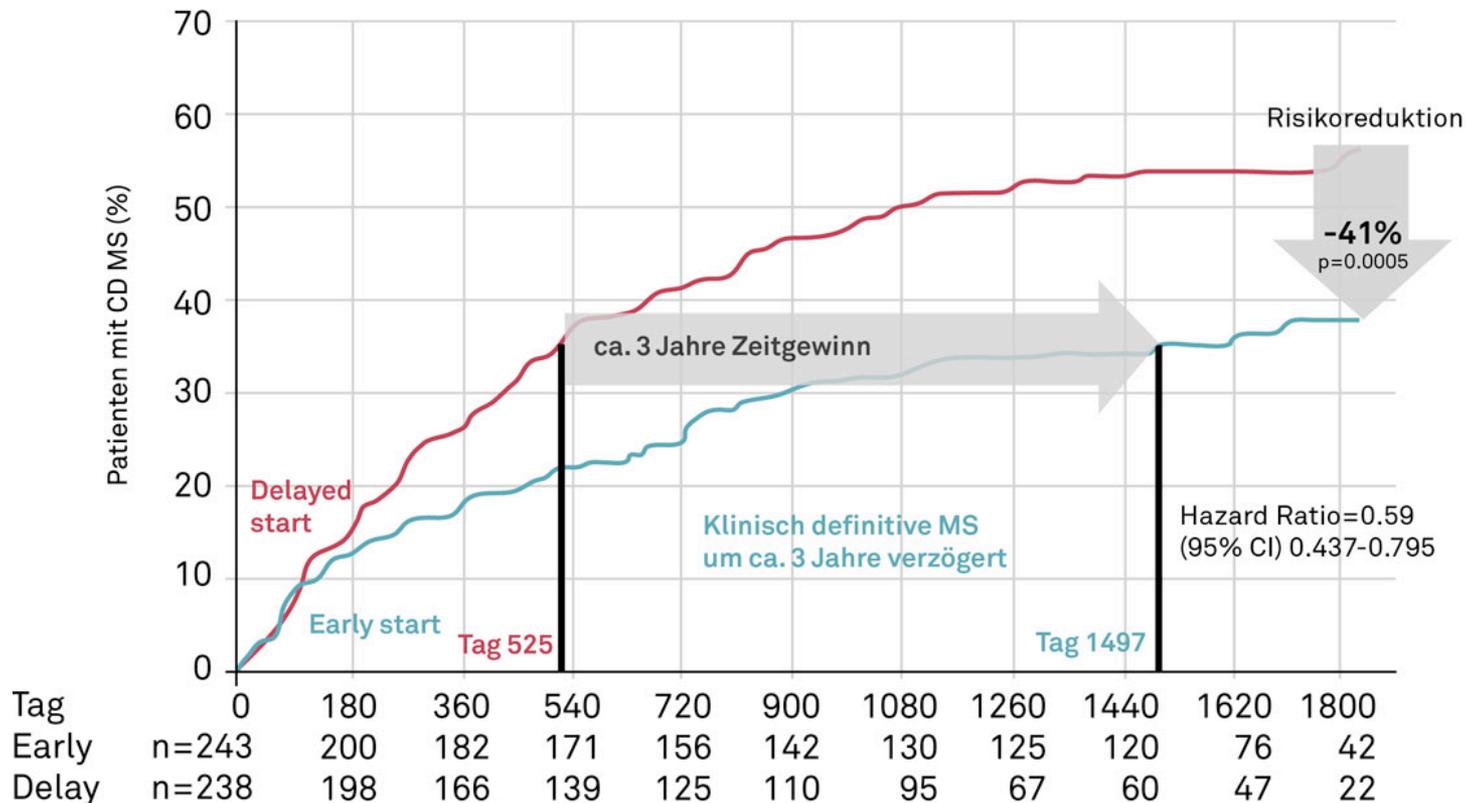
Interferon beta-1b bereits nach einem ersten MS-verdächtigen Ereignis reduzierte die Krankheitsaktivität im CIS, verzögert die Konversion zur gesicherten MS und beeinflusst den Langzeitverlauf positiv.

[Kappos et al., 2007]

Frühtherapie beim CIS

PRECISE-STUDIE (5-Jahre-Resultate)

Kaplan-Meier-Kurve für die Wahrscheinlichkeit, über 5 Jahre einen 2. Schub zu erleiden (klinisch gesicherte MS)



[Comi et al., 2010]

Frühtherapie beim CIS

PRECISE-STUDIE (5-Jahr-Resultate)

Der Einsatz von Glatirameracetat im CIS reduziert das Risiko, an einer definitiven MS zu erkranken.

Früher Behandlungsbeginn mit Glatirameracetat:

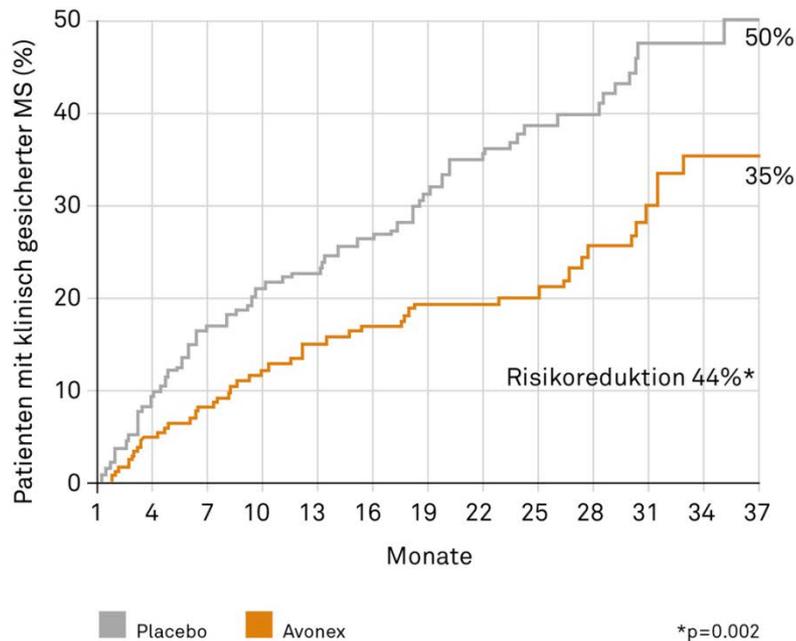
- ca. 3 Jahre Zeitgewinn bis zum Auftreten einer CDMS (clinically definite MS)
- 41% Risikoreduktion für eine CDMS

[Comi et al., 2009]

Frühtherapie beim CIS

CHAMPIONS-STUDIE

Kaplan-Meier-Kurve für die Wahrscheinlichkeit, über 3 Jahre einen 2. Schub zu erleiden (klinisch gesicherte MS)



Die frühe Gabe von intramuskulärem Interferon beta-1a nach einem ersten demyelinisierenden Ereignis reduziert die Wahrscheinlichkeit, an einer gesicherten MS zu erkranken und vermindert die Aktivität der Erkrankung im MRI.

[Jacobs et al., 2000]

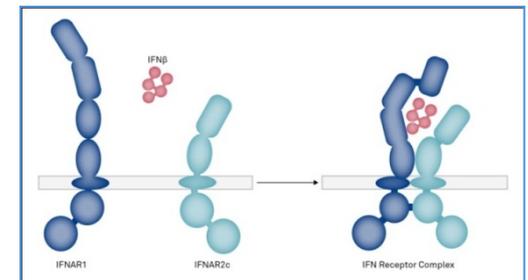
Inhalt

1. Einführung	Seite 05
2. Aktuell zugelassene Therapien	12
• CIS	14
• RRMS	20
3. Neuere Therapien	45
• Orales Fingolimod	45
• Intravenöses Natalizumab	55
• Therapieeskalation	69
• SPMS	75
4. Synopsis	78
5. Referenzen	80

Behandlung der RRMS: Interferon-beta

Erstes immunmodulierendes Medikament: INF-beta 1b, Zulassung 1993 (USA)

- Rationale: antivirale Eigenschaften – Annahme, MS sei eine „slow-virus“ Krankheit
- Zuvor Versuche mit INF-alpha (zu starke Nebenwirkungen) und INF-gamma (Verschlechterung der MS)
- INF-beta: Bestandteil des Immunsystems
- Exprimierende Zellen: z.B. Leukozyten, Fibroblasten, Makrophagen, Endothel-/Epithelzellen
- INF-beta-Rezeptor:
 - 2 Einheiten: Signalkette (IFNAR1) und Bindungs-Kette (IFNAR2)
 - ubiquitär exprimiert
 - Bindung INF-beta an Rezeptor
> Kaskade intrazellulärer Prozesse
- <http://www.bio.davidson.edu>



Behandlung der RRMS: Interferon-beta

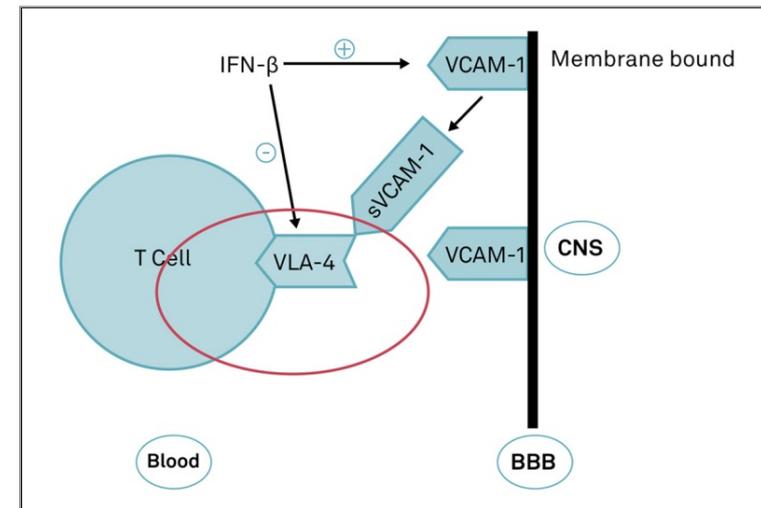
Peripher

- Bildung T-Lymphozyten ↓
- Shift Th1 → Th2
- sVCAM-1 (Zelladhäsionsmolekül) ↑
 - blockiert Leukozyten-Adhäsion am Endothel
 - Migration aktivierter Immunzellen ins ZNS ↓
- Fördert Integrität der Blut-Hirn-Schranke

ZNS

- Aktivierung von Mikroglia ↓
 - Aktivierung von B-Zellen ↓
 - AK-Bildung ↓
 - Myelinschädigung ↓
 - axonaler Schaden ↓

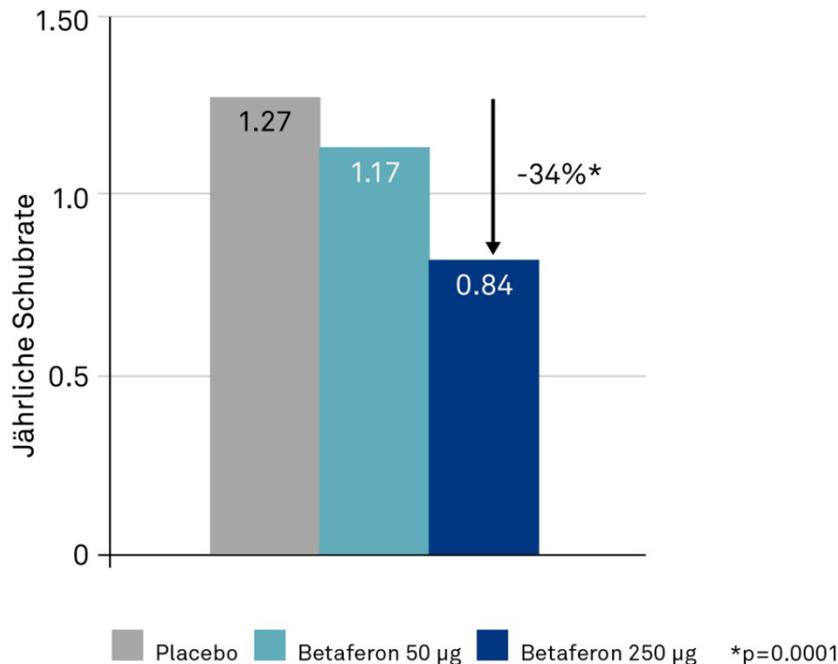
[nach Dhib-Jalbut & Marks; 2010]



Behandlung der RRMS: Interferon-beta

Interferon beta-1b (Betaferon®) – 1993

Reduktion der jährlichen Schubrate nach 2 Jahren



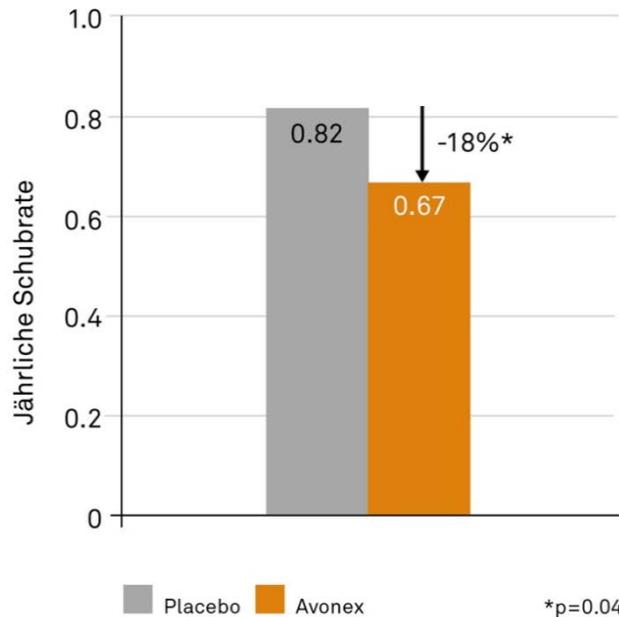
Interferon beta-1b reduziert bei schubförmiger MS sowohl die Frequenz als auch den Schweregrad von Schüben.

[The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Neurology 1993]

Behandlung der RRMS: Interferon-beta

Interferon beta-1a (Avonex®) – 1996

Reduktion der Schubrate über 2 Jahren bei der Auswertung aller Patienten**



** Werden nur die Patienten ausgewertet, die volle 2 Jahre in der Studie waren (57% der Patienten), beträgt die Reduktion 32%.

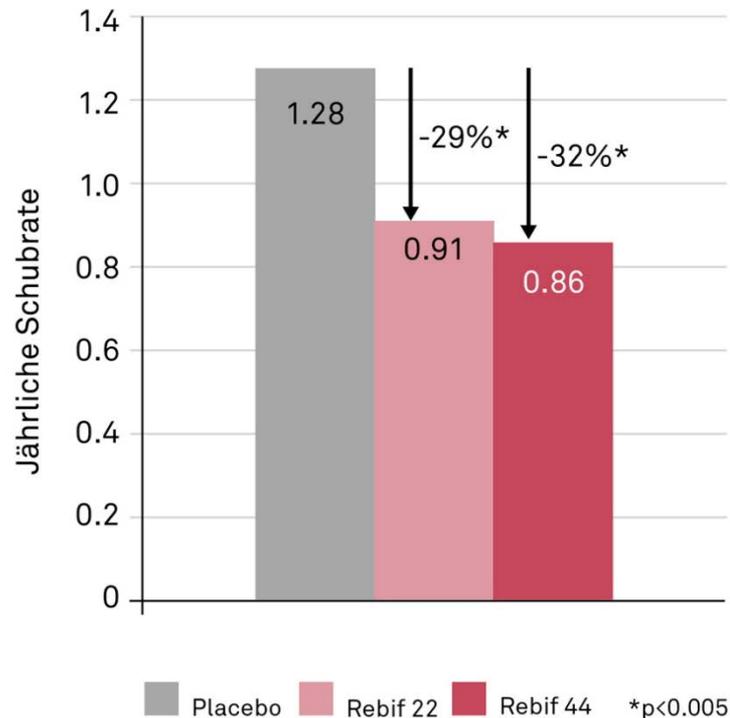
Intramuskuläres Interferon beta-1a erzielt eine signifikante Schubreduktion, Reduktion der Behinderungsprogression und eine Verminderung der MRI-Aktivität bei schubförmiger MS.

[Jacobs et al., 1996]

Behandlung der RRMS: Interferon-beta

Interferon beta-1a (Rebif®) – PRISMS

Reduktion der jährlichen Schubrate



Subkutanes Interferon beta-1a bei schubförmiger MS reduziert sowohl Schubrate als auch Progression in der Behinderung und im MRI.

[PRISMS Study Group, Lancet 1998]

Behandlung der RRMS: Interferon-beta

Nebenwirkungen der Interferone

- Reaktionen an der Injektionsstelle (s.c.)
 - Grippe-ähnliche Symptome
 - Fieber, Myalgien, Schüttelfrost
 - Kopfschmerzen
 - Fatigue
 - Depression
 - Leukopenie
 - Leberenzymanstieg
 - Veränderung der Schilddrüsenfunktion
- Nicht alle Patienten haben Nebenwirkungen.
 - Die Schwere lässt meist in den ersten Wochen oder Monaten nach.
 - Begleitmedikamente wie Paracetamol können helfen.
 - Schwere Nebenwirkungen/ Risiken sind (sehr) selten.

RRMS: Glatirameracetat (GA)

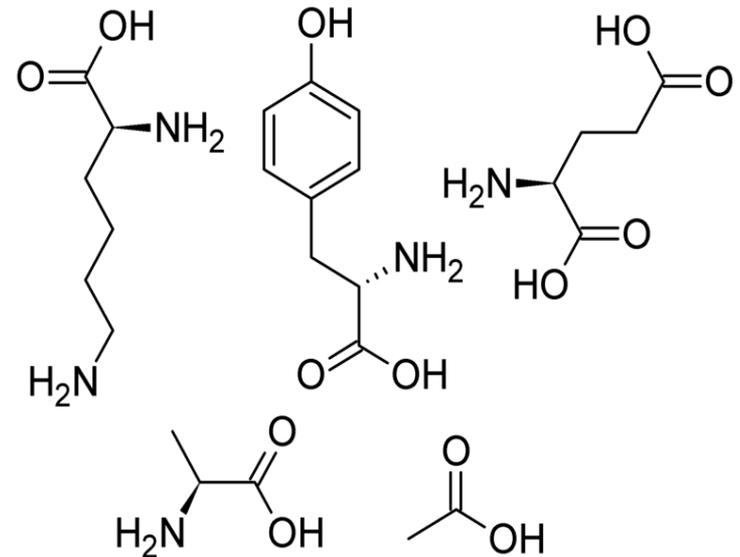
- Gruppe Ruth Arnon, Weizmann Institut in Israel:

Synthese einer Familie von verschiedenen Copolymeren / synthetischen Polypeptiden, deren Aminosäurezusammensetzung dem Myelin basischen Protein [MBP; Hauptbestandteil des Myelins] ähneln und eine autoimmune Enzephalitis erzeugen sollte.

- Kein Copolymer erwies sich enzephalitogen, doch einige hatten die Eigenschaft, die Entwicklung der MS im Tiermodell (EAE; experimentelle Autoimmun-Enzephalitis) zu verhindern oder zu bremsen.

RRMS: Glatirameracetat (GA)

Copolymer 1 (GA) bestehend aus Glutaminsäure, Lysin, Alanin, Tyrosin war am stärksten wirksam zur Unterdrückung der EAE (20-75%).



RRMS: Glatirameracetat (GA)

1. Kompetitive Bindung an Moleküle der MHC Klasse II, welche auf APC exprimiert werden, blockiert Interaktion mit den möglichen Myelin-Antigenen: MBP, MOG und PLP
2. Induktion einer GA-spezifischen T-Zell-Expression von Th2-anti-inflammatorischen Zytokinen: Transforming growthfactor beta (TGF- β), IL-10, IL-4, -5, -6
 - Shift von Th1 zu Th2

Diese Zytokine modulieren nicht nur das lokale Milieu, sondern unterdrücken auch die Aktivität der Th1-Zellen

- „bystander suppression“
- Der genaue Mechanismus, über welchen GA die APC- als auch die T-Zell-Funktion verändert, ist unklar.

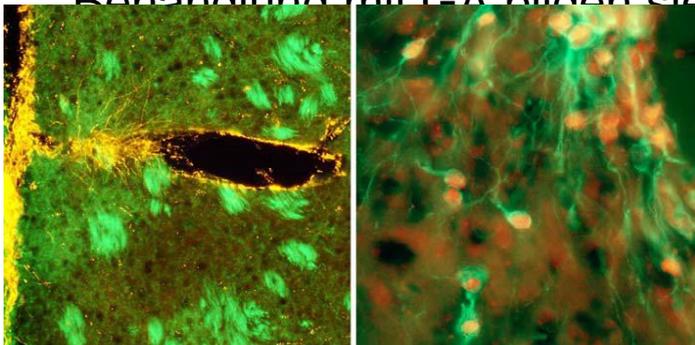
RRMS: Glatirameracetat (GA)

3. Effekt durch Bildung neurotropher Faktoren, z.B. Brain-derived neurotrophic Factor (BDNF) oder andere Moleküle der „Neurotrophin-Familie“ NT3, NT4

BDNF: potenter Faktor für Überleben von Neuronen, Regulierung der Neurotransmitterfreisetzung, Wachstum von Dendriten sowie Reparatur von Myelin

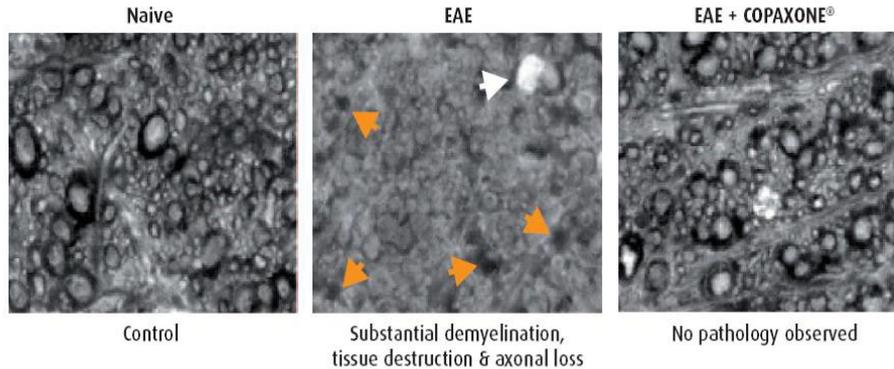
Reduzierte Spiegel von BDNF im Serum und Liquor von MS Patienten normalisieren sich nach Therapie mit GA [Azoulay et al., 2005]

Neuronale Progenitorzellen wandern in die MS- Läsion ein (EAE), grün; nach Behandlung mit GA bilden sie BDNT (rot).



[Arnon et Ahroni, 2009]

RRMS: Glatirameracetat (GA)



Im chronischen EAE-Modell (ausgeprägte Demyelinisierung) führt die Behandlung mit GA zur Remyelinisierung – Neuroprotektion?

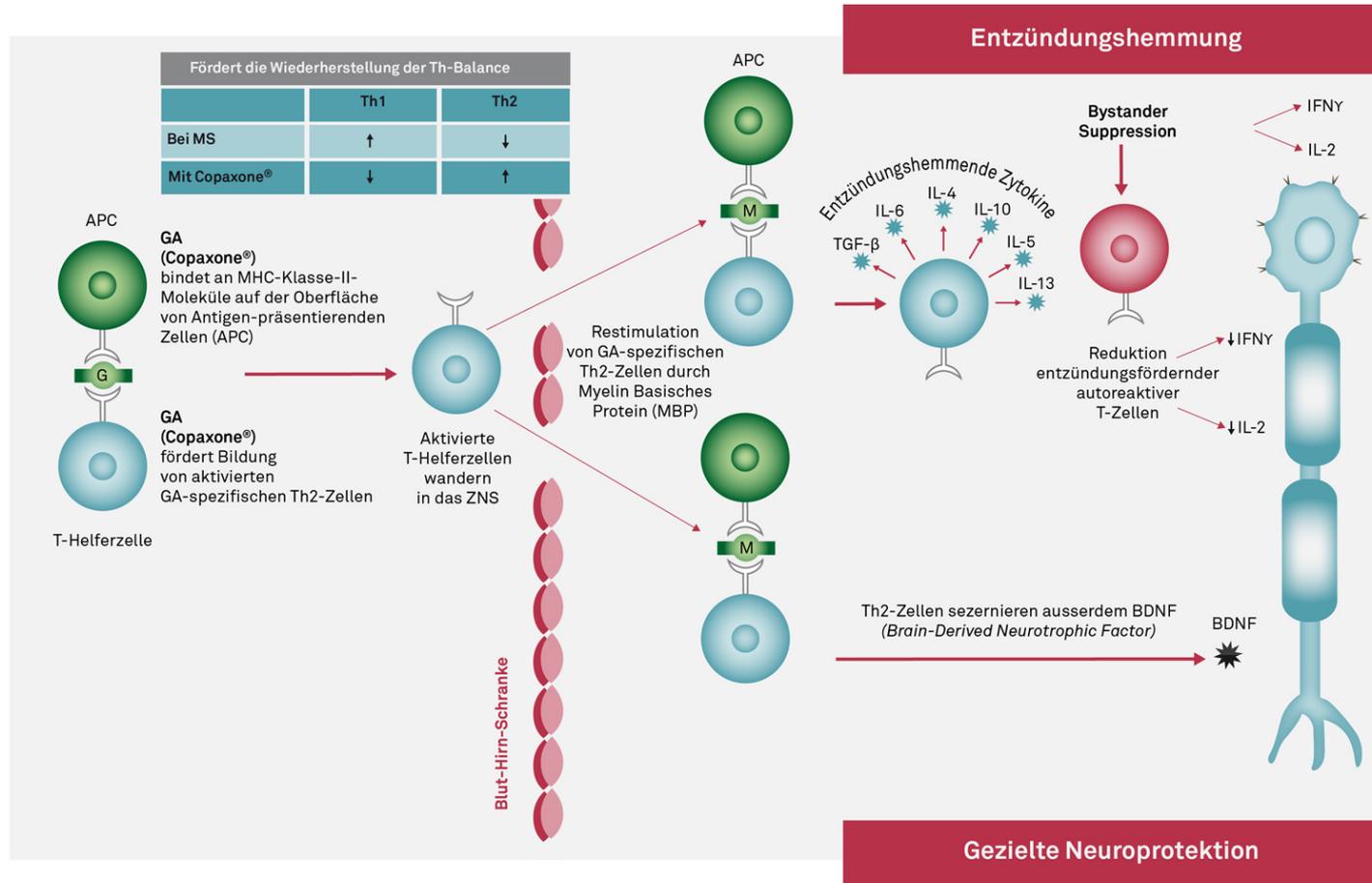
[Arnon et Ahroni, 2009]

Aus Patienten-Studien kann aufgrund der reduzierten Rate einer Bildung von T1-hypointensen „black holes“, die einen irreversiblen neuronalen Schaden darstellen, ein neuroprotektiver Effekt gefolgert werden.

[Filippi et al., 2001]

RRMS: Glatirameracetat (GA)

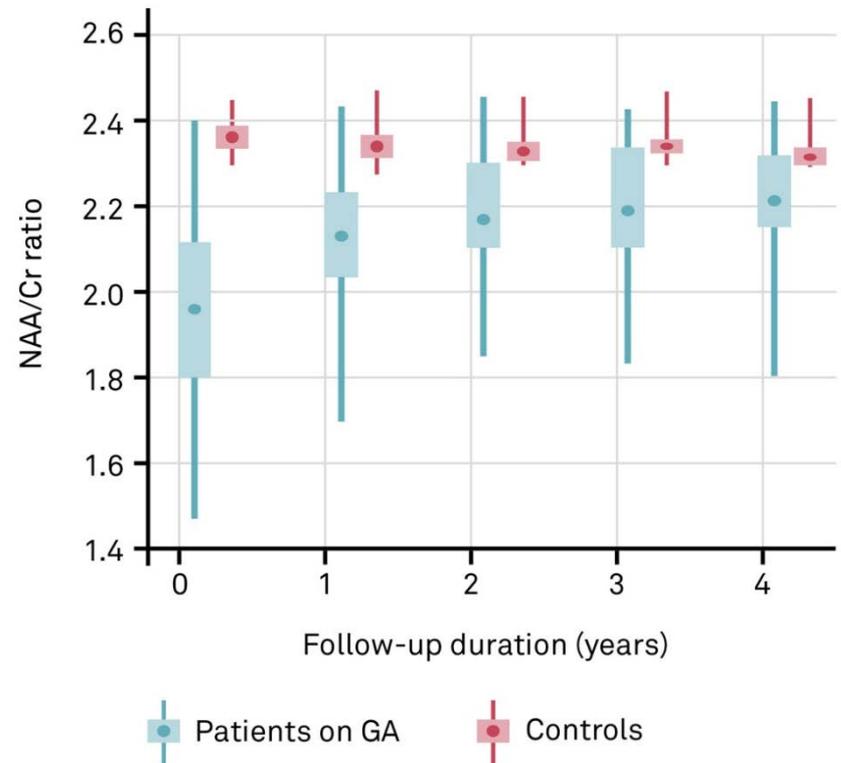
Wirkmechanismus in der Übersicht



RRMS: Glatirameracetat (GA)

Zudem konnte gezeigt werden, dass nach einem Behandlungsjahr mit GA der MR-spektroskopische neuronale Marker N-Acetylaspartat (NAA) deutlich anstieg, was einer axonalen metabolischen Erholung entspricht und nicht bei INFb Therapie beobachtet worden war.

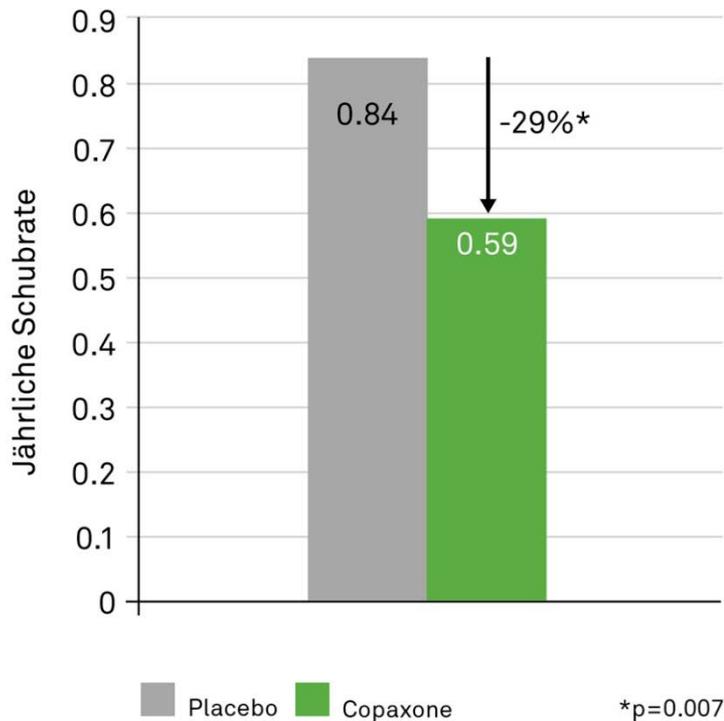
[Khan et al., 2008]



RRMS: Glatirameracetat (GA)

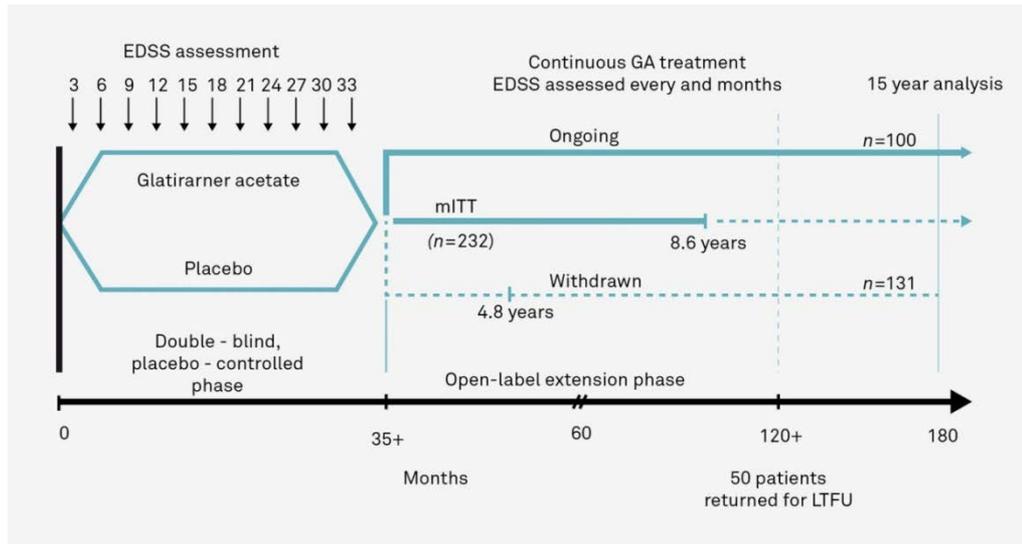
Glatirameracetat (Copaxone®) – 1995

Reduktion der Schubrate nach 2 Jahren



Glatirameracetat bei schubförmiger MS reduziert signifikant die Schubhäufigkeit, hat aber keinen Einfluss auf die Behinderungsprogression gezeigt in dieser Studie.

RRMS: Glatirameracetat (GA)



[Ford et al., 2010]

Fortsetzung der prospektiven doppel-blinden, Plazebo-kontrollierten US Studie:

- Beginn 1991 mit 251 Patienten, multizentrisch (11 US amerikanische Zentren)
- Nach Beendigung der Plazebo-kontrollierten Phase → Cross-over der Plazebo-Patienten in die Verum-Gruppe; zuvor GA-behandelte Patienten setzten GA fort
- Evaluation EDSS alle 6 Monate

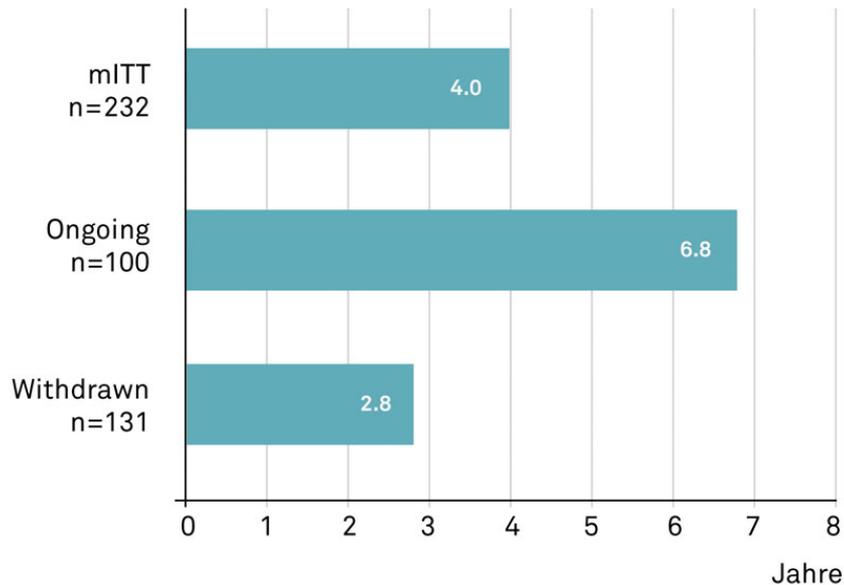
Resultate data cut-off Februar 2008

- Mehrzahl (54%) der in der Studie verbliebenen Patienten (43%) blieben im EDSS stabil oder verbesserten sich nach 15 Jahren.
- Unabhängig vom initialen EDSS (0-2 oder >2) war der Anteil der stabilen/gebesserten EDSS-Verläufe gleich.

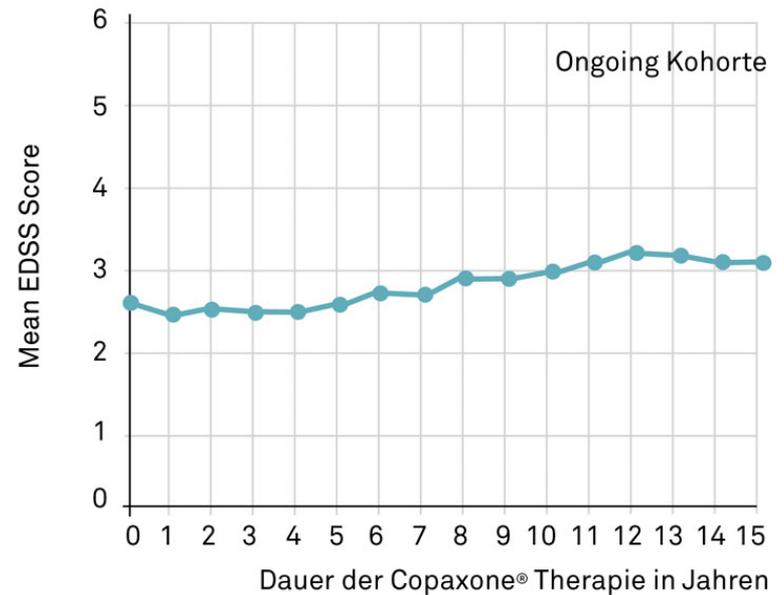
RRMS: Glatirameracetat (GA)

Resultate: 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate

Zeitdauer bis ein Viertel der Patienten einer Kohorte EDSS 4 erreicht



Behinderungsprogression über 15 Jahre



[Ford et al., 2010]

RRMS: Glatirameracetat (GA)

Fertigspritze 20mg 1x/d s.c.

Nebenwirkungen:

- Lokale Hautreaktionen: Rötung, Brennen, Juckreiz, Verhärtung (Kühlen der Einstichstelle empfohlen)
- Selten: SPIR (sofortige Postinjektionsreaktion): Flush, ca. nach 2-5 Min. auftretend, mit Atemnot, Schweißausbruch, Palpitationen

RRMS: Zulassungsstudien

Active therapy	Trial name/ study group	Regimen	n	Mean baseline EDSS	ARR over 2 years (p-value vs placebo)	Reduced disability progression vs placebo? [†]	
Glatiramer acetate	MSSG	SC glatiramer acetate 20 mg daily	125	2.8	1.19 (p = 0.007)	No [§]	
		Placebo	126	2.4		–	
IM IFN β -1a	MSCRG	IM IFN β -1a 30 μ g weekly	158	2.4	0.61 (p = 0.002)	Yes [‡]	
		Placebo	143	2.3		–	
SC IFN β -1a	PRISMS	SC IFN β -1a 44 μ g three-times per week	184	2.5	1.73 (p < 0.005)	Yes [‡]	
		SC IFN β -1a 22 μ g three-times per week	189	2.5		1.82 (p < 0.005)	Yes [‡]
		Placebo	187	2.4		2.56 (p < 0.005)	–
IFN β -1b	MSSG	SC IFN β -1b 8 MIU every other day	124	3.0	0.84 (p = 0.0001)	Marginal [¶]	
		SC IFN β -1b 1.6 MIU every other day	125	2.9		1.17 (p = 0.01)	No
		Placebo	123	2.8		1.27	–

ARR: Annualized relapse rate

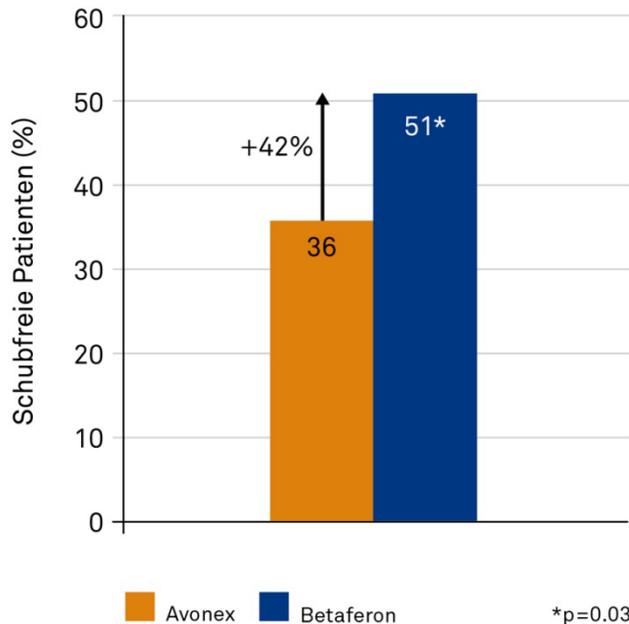
[Hartung et al., 2011]

RRMS: Wichtige Vergleichsstudien

INCOMIN (2002):

- Interferon beta-1b sc (250 µg alle 2 Tage)
- Interferon beta-1a im (1x 30 µg/Woche)

Anteil Patienten ohne Schübe nach 2 Jahren



Häufig gegebenes subkutanes Interferon beta-1a war 1x wöchentlich gegebenem intramuskulären Interferon beta-1b überlegen betreffend klinischer Wirksamkeit und MR-Läsionslast.

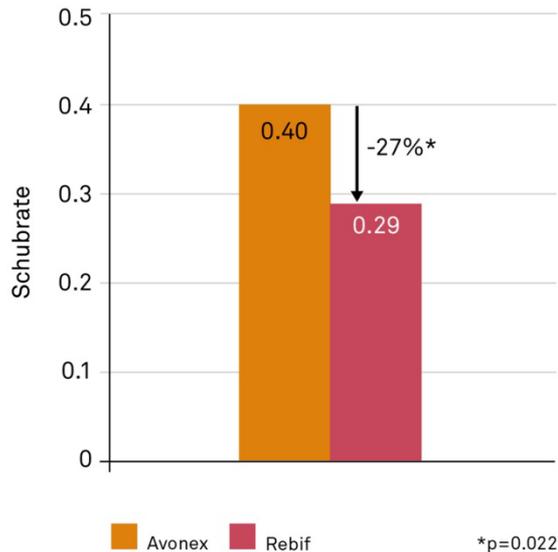
[Durelli et al., 2002]

RRMS: Wichtige Vergleichsstudien

EVIDENCE (2002):

- Interferon beta-1a sc (3x 44 µg/Woche)
- Interferon beta-1a im (1x 30 µg/Woche)

Schubrate (mittlere Anzahl Schübe/Patient)
nach 24 Wochen



Häufig gegebenes subkutanes Interferon beta-1b war 1x wöchentlich gegebenem intramuskulären Interferon beta-1b überlegen betreffend klinischer Wirksamkeit und MR-Läsionslast.

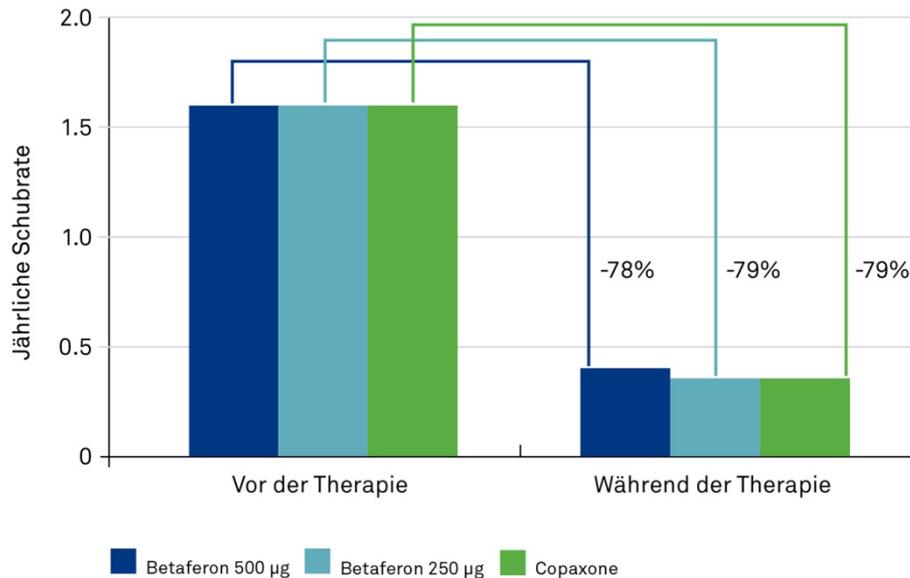
[Panitch et al., 2002]

RRMS: Wichtige Vergleichsstudien

BEYOND (2009):

- Interferon beta-1b sc (250 µg alle 2 Tage)
- Interferon beta-1b sc (500 µg alle 2 Tage)
- Glatirameracetat sc (20 mg täglich)

Jährliche Schubrate 1 Jahr vor und während der Studie



Interferon beta-1b in beiden Dosen und Copaxone haben eine ähnliche klinische Wirkung.

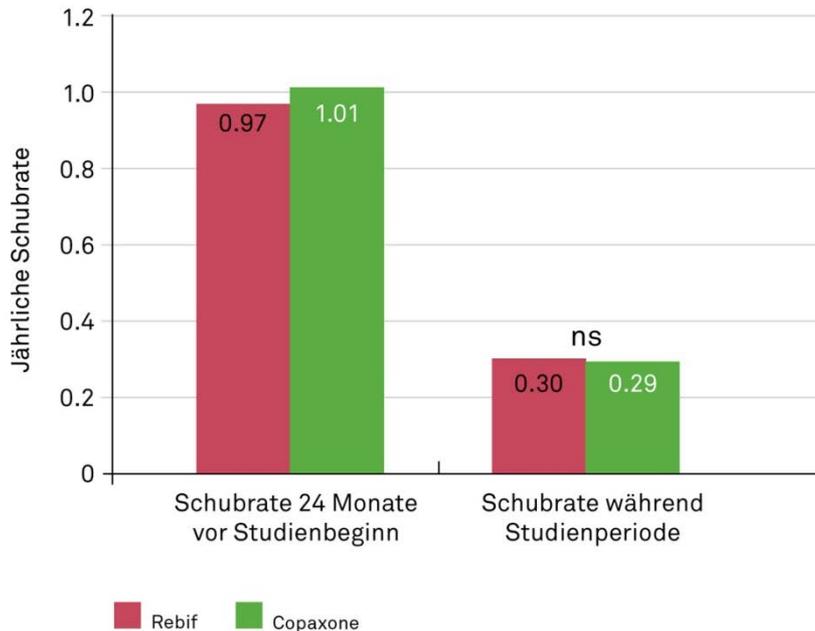
[C'Connor et al., 2009]

RRMS: Wichtige Vergleichsstudien

REGARD (2009):

- Interferon beta-1a sc (44µg alle 2 Tage)
- Glatirameracetat sc (20 mg täglich)

Jährliche Schubrate vor Studienbeginn und während der Studie



Interferon beta-1a sc und Copaxone haben eine ähnliche klinische Wirkung.

[Mikol et al., 2008]

RRMS: Wichtige Vergleichsstudien

Trial name/study group (reference)	Regimen	n	Mean baseline EDSS	ARR over 2 years (differences not significant unless stated)	Differences in disability progression between arms?
BECOME	SC IFN β -1b 250 μ g every other day	36	2.0 ⁺	0.37	Not studied
	SC glatiramer acetate 20 mg daily	39	2.0 ⁺	0.33	
BEYOND	SC IFN β -1b 500 μ g every other day	899	2.3	0.33	No differences
	SC IFN β -1b 250 μ g every other day	897	2.5	0.36	
	SC glatiramer acetate 20 mg daily	448	2.3	0.34	
Danish study	SC IFN β -1a 22 μ g weekly	143	–	0.66	No differences
	SC IFN β -1b 250 μ g every other day	158	–	0.66	
EVIDENCE	SC IFN β -1a 44 μ g three-times per week	339	2.3	0.54 ⁺	No differences
	IM IFN β -1a 30 μ g weekly	338	2.3	0.64 ⁺	
INCOMIN	SC IFN β -1b 250 μ g every other day	92	2.0	0.5 [§]	Higher EDSS score at 24 months with IFN β -1a (2.5) versus IFN β -1b (2.1) at 24 months; p = 0.004 [¶]
	IM IFN β -1a 30 μ g weekly	96	2.0	0.7	
REGARD	SC IFN β -1a 44 μ g three-times per week	386	2.4	0.3	No differences
	SC glatiramer acetate 20 mg daily	378	2.3	0.29	
TRANSFORMS	Oral fingolimod 1.25 mg daily	425	2.2	0.20	No differences
	Oral fingolimod 0.5 mg daily	431	2.2	0.16	
	IM IFN β -1a 30 μ g weekly	435	2.2	0.33 ^{***¶}	

- Kein Unterschied **s.c.-INF β und GA**
- Kein Unterschied zwischen **s.c.-INF β** -Formulierungen untereinander
- **INCOME / EVIDENCE**: suggerieren Benefit der häufig applizierbaren s.c.-INF β -Formulierungen gegenüber INF β i.m. in Bezug auf Schubrate und MR-Läsionslast

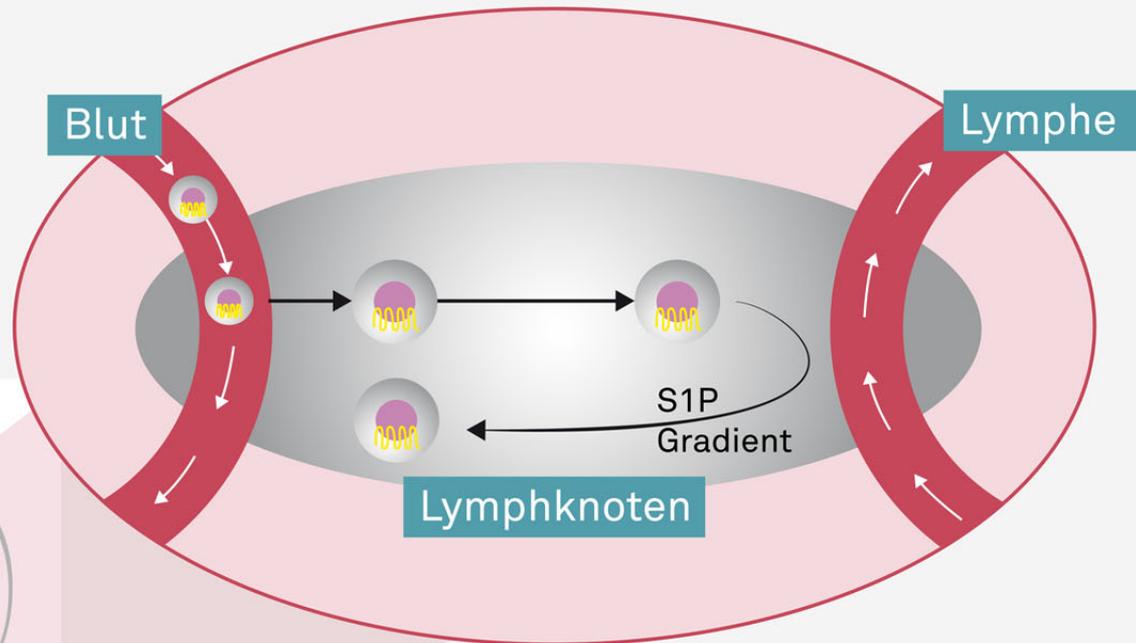
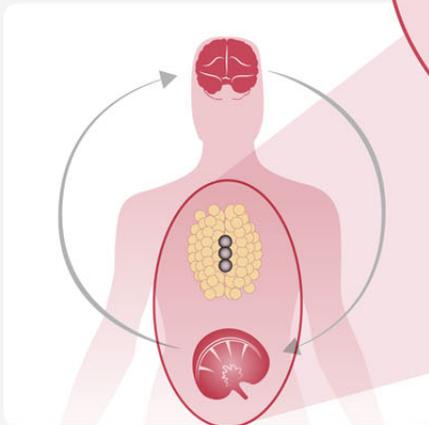
Inhalt

1. Einführung	Seite 05
2. Aktuell zugelassene Therapien	12
• CIS	14
• RRMS	20
3. Neuere Therapien	45
• Orales Fingolimod	45
• Intravenöses Natalizumab	55
• Therapieeskalation	69
• SPMS	75
4. Synopsis	78
5. Referenzen	80

Neuere Therapien: Orales Fingolimod

Orales Fingolimod beugt Lymphozyten-Austritt aus Lymphknoten vor.

Pathogene Lymphocyten bleiben in Lymphknoten und damit weg vom ZNS.



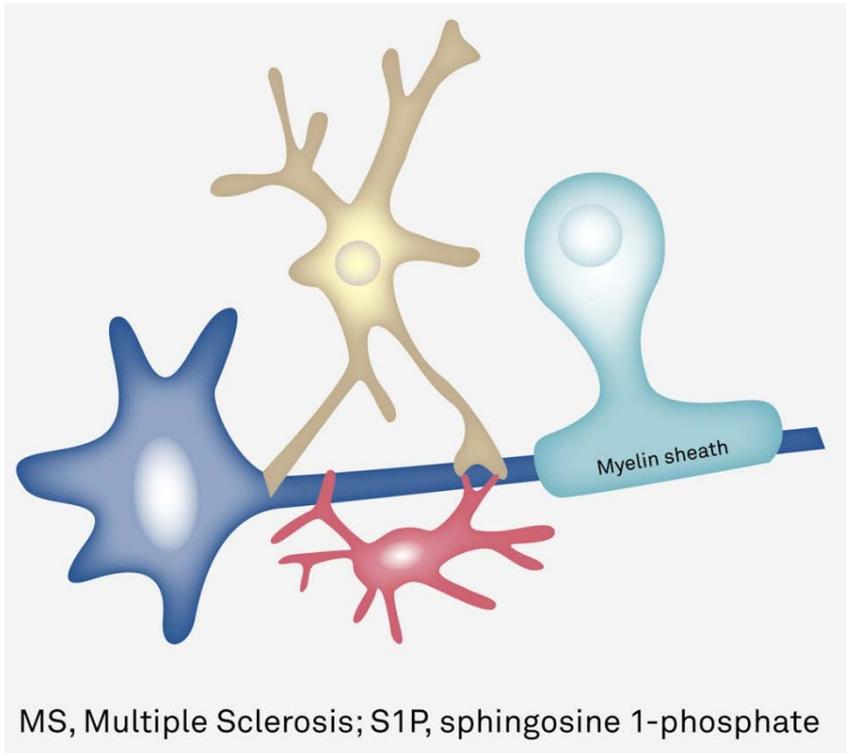
Orales Fingolimod downreguliert den S1P1 Rezeptor: Lymphocyten können nicht austreten

CNS, Central nervous system; S1P, sphingosine 1-phosphate

[Brinkmann et al., 2004]

Neuere Therapien: Orales Fingolimod

Orales Fingolimod moduliert auch S1P-Rezeptoren von ZNS-Zellen.



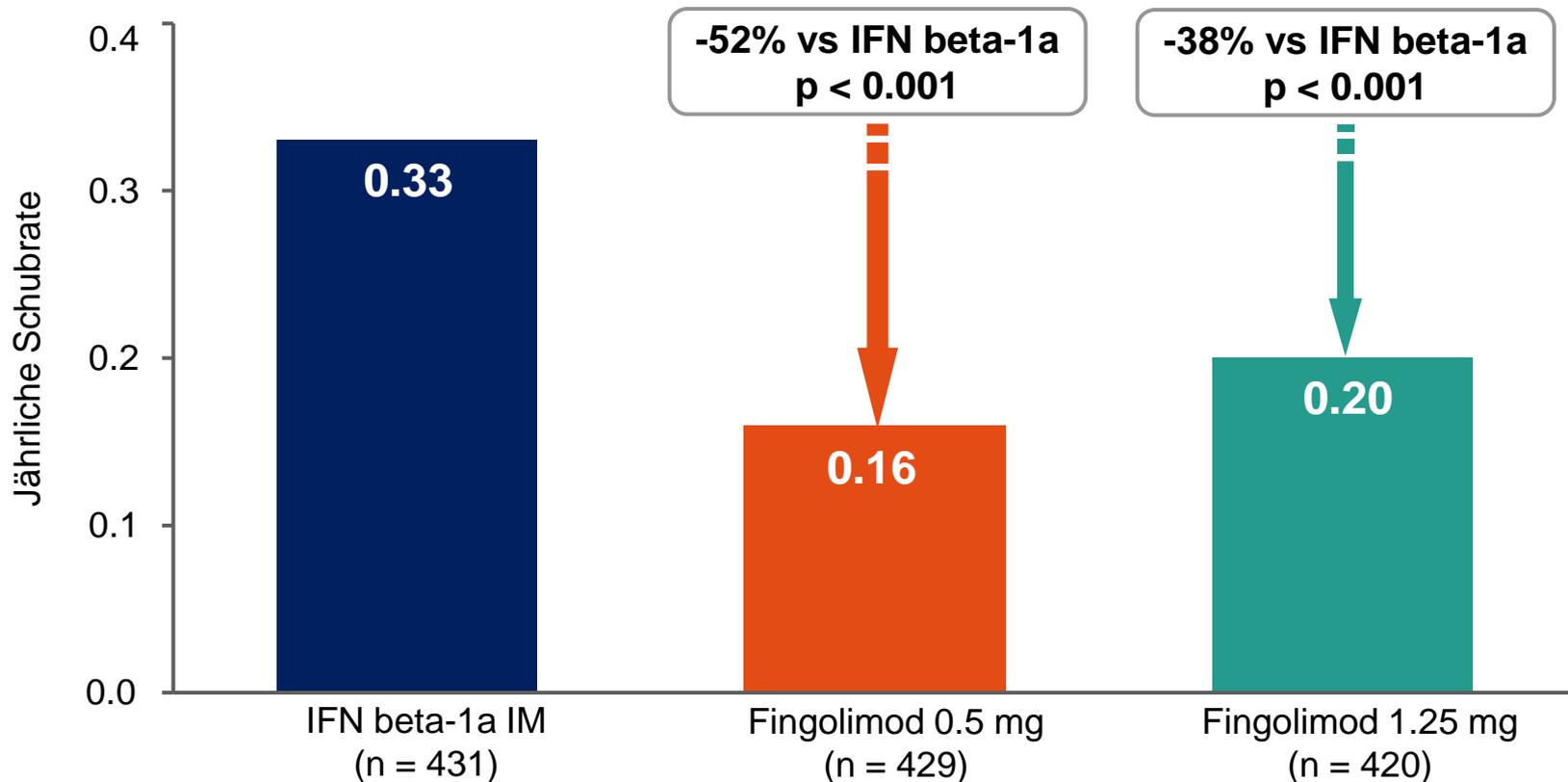
Gliale Zellen und Neuronen exprimieren Sphingosin 1-Phosphat (S1P)-Rezeptoren, welche neuropathologische Prozesse modulieren, die relevant für die Entstehung der MS sind.

[Mandala et al., 2002; Matlobian et al., 2004]

Neuere Therapien: Orales Fingolimod

TRANSFORMS

Jährliche Schubrate um 52% reduziert im Vergleich zu Interferon beta-1a i.m. 1x wöchentlich

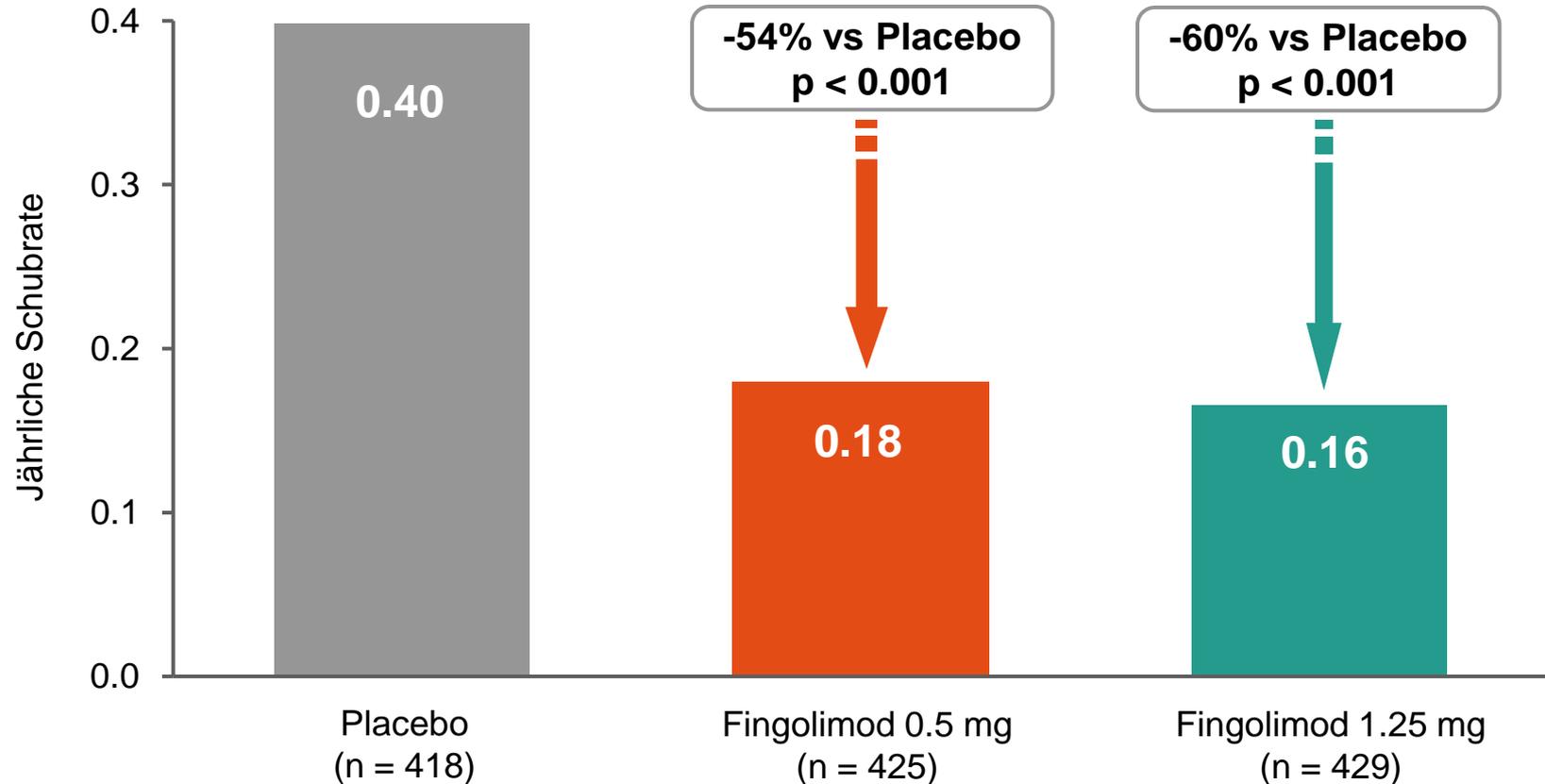


[Cohen J. Oral presentation at AAN 2009]

Neuere Therapien: Orales Fingolimod

FREEDOMS

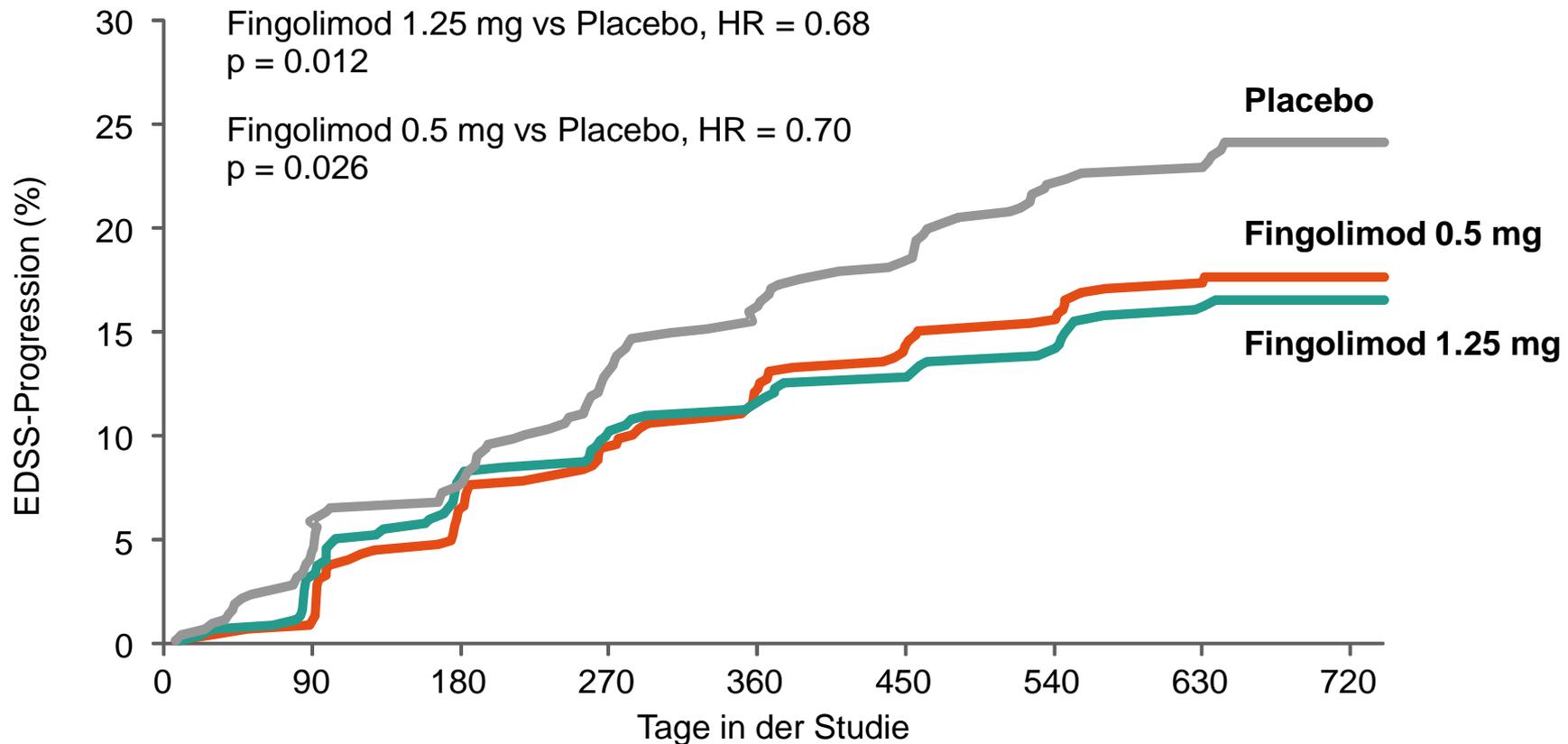
Jährliche Schubrate um 54% bzw. 60% reduziert im Vergleich zu Placebo nach 2 Jahren



Neuere Therapien: Orales Fingolimod

FREEDOMS

Signifikante Reduktion in der Progression der Behinderung über 2 Jahre im Vergleich zu Placebo



Neuere Therapien: Orales Fingolimod

TRANSFORMS: Nebenwirkungen von Fingolimod

Ereignis, n (%)	IFN beta-1a IM	Orales Fingolimod	
	(n=431)	0.5 mg (n=429)	1.25 mg (n=420)
Irgendeine Nebenwirkung	395 (91.6)	369 (86.0)	380 (90.5)
Nebenwirkungen, die zum Studienabbruch führten	16 (3.7)	24 (5.6)	42 (10.0)
Schwere Nebenwirkung	25 (5.8)	30 (7.0)	45 (10.7)
Tod	0 (0.0)	0 (0.0)	2* (0.5)
Irgendeine Infektion	219 (50.8)	222 (51.7)	221 (52.6)
Schwere Infektion	6 (1.4)	1 (0.2)	7 (1.7)

*2 fatale Infektionen während der Studie:

- 1 primär-disseminierte Varizelle-Infektion unter gleichzeitige Kortikoid-Therapie
- Herpes-Enzephalitits, antivirale Therapie wurde 7 Tage nach Beginn initiiert.

[Cohen J. Oral presentation at AAN 2009]

Neuere Therapien: Orales Fingolimod

Indikation und Dosis

Fingolimod ist zur Behandlung von Patienten mit schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (MS) zur Reduzierung der Schubhäufigkeit und zur Verzögerung des Fortschreitens der Behinderung indiziert.

Die empfohlene Dosis von Gilenya® beträgt eine Kapsel mit 0,5 mg einmal täglich oral, die mit oder ohne Nahrung eingenommen werden kann.

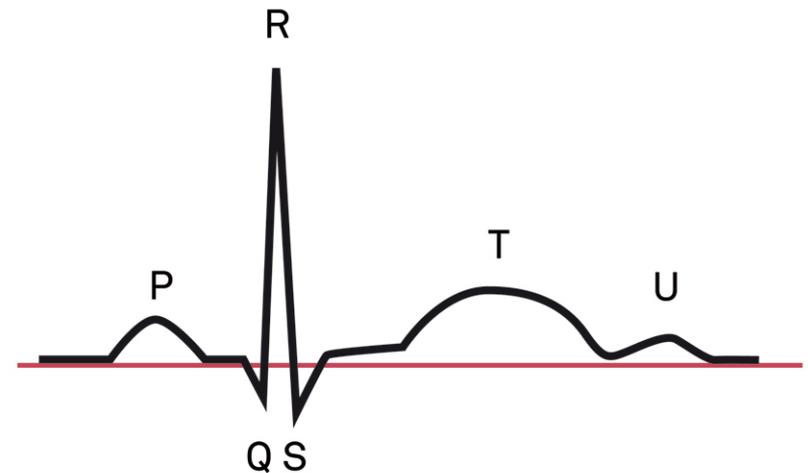
Quelle: Kompendium November 2012

Neuere Therapien: Orales Fingolimod

Praktische Aspekte

Bei allen Patienten nach Erstgabe von Fingolimod:

- 6-stündige Überwachung:
 - Puls und Blutdruck stündlich
 - EKG (12 Kanäle) vor Behandlungsbeginn und 6 Stunden danach, eine kontinuierliche Echtzeitüberwachung wird empfohlen
 - Kardiologische Notfallbehandlung vorhanden



Neuere Therapien: Orales Fingolimod

Praktische Aspekte

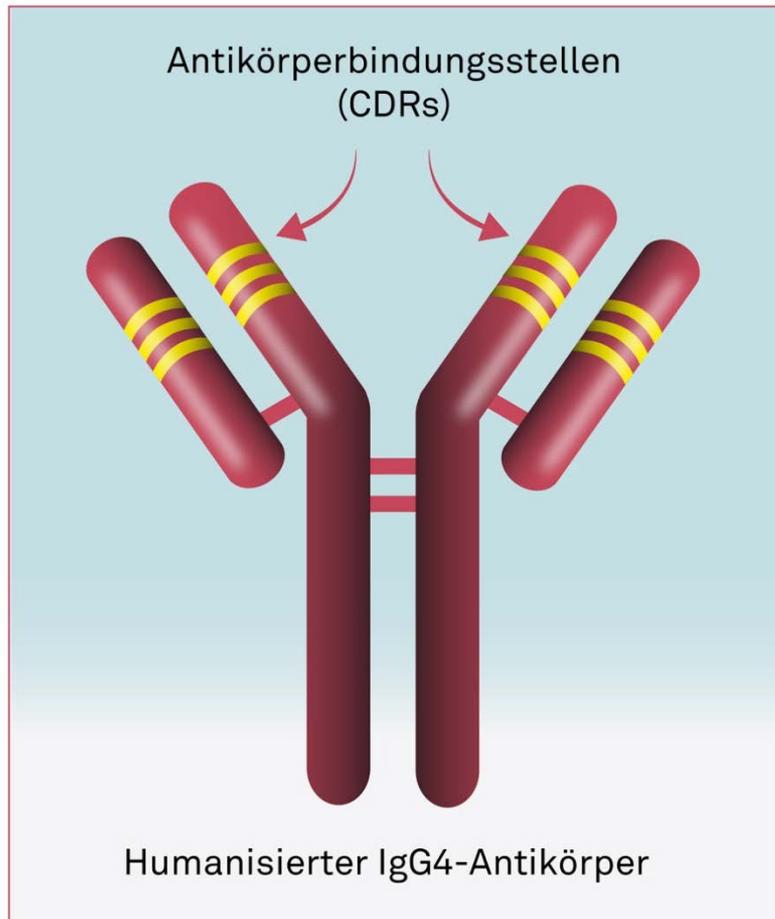
Kontraindikationen:

- Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, Schlaganfall/TIA, dekompensierte Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz NYHA-Klasse III/IV in den vorangehenden 6 Monaten
- Schwere Herzrhythmusstörungen, mit Klasse Ia und III Antiarrhythmika behandelt
- AV-Block 2. Grades vom Typ Mobitz II, oder AV-Block 3. Grades oder Sick-Sinus-Syndrom, sofern nicht Schrittmacher-versorgt
- QTc-Intervall ab 500 ms bei Baseline
- Mittlere und schwere Leberinsuffizienz/Leberzirrhose, Hepatitis B Infektion
Makulaödem

Inhalt

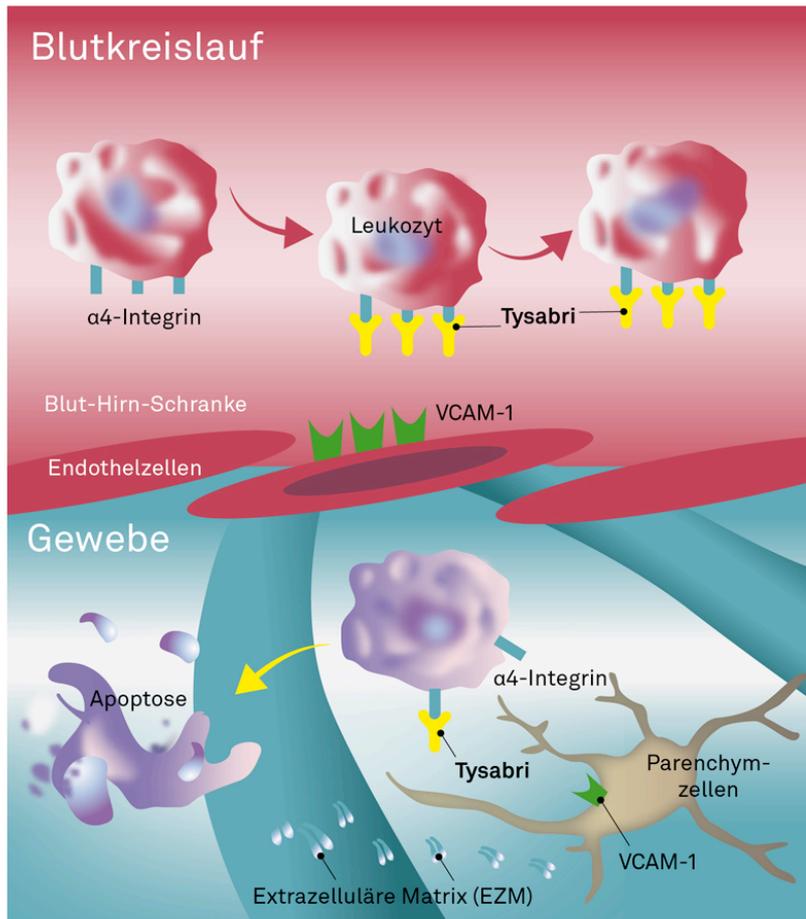
1. Einführung	Seite 05
2. Aktuell zugelassene Therapien	12
• CIS	14
• RRMS	20
3. Neuere Therapien	45
• Orales Fingolimod	45
• Intravenöses Natalizumab	55
• Therapieeskalation	69
• SPMS	75
4. Synopsis	78
5. Referenzen	80

Neuere Therapien: Intravenöses Natalizumab



Natalizumab:
humanisierter monoklonaler
Antikörper

Neuere Therapien: Intravenöses Natalizumab



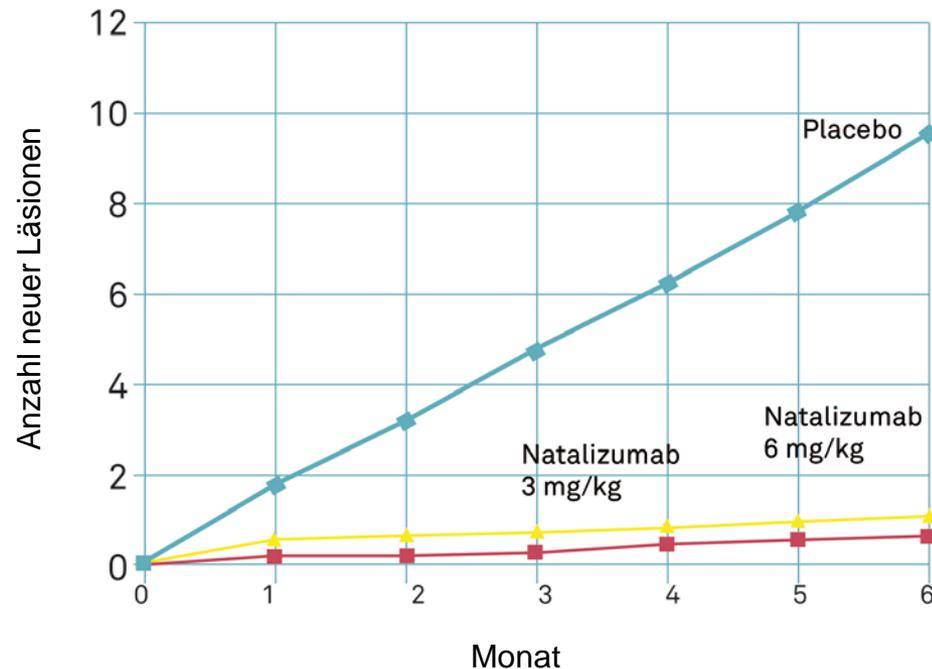
Natalizumab

- Bindet an das Adhäsionsmolekül $\alpha 4$ -Integrin der Leukozyten
- Hemmt T-Zell-Migration über die Blut-Hirn-Schranke
- Reduziert T-Zellen, B-Zellen und Makrophagen im ZNS
- Unterdrückt wahrscheinlich zusätzlich Entzündungsreaktionen, indem es die Interaktion von $\alpha 4$ -exprimierenden Leukozyten mit Liganden in der extrazellulären Matrix blockiert

Neuere Therapien: Intravenöses Natalizumab

Miller et al., New Engl J Med 2003:

Natalizumab 3 und 6 mg/kg Körpergewicht reduzierten die kumulative Anzahl Neuer Kontrastmittel-aufnehmender Läsionen im MRI signifikant gegenüber Placebo.



Neuere Therapien: Intravenöses Natalizumab

AFFIRM-Studie, New Engl J Med 2006:

Natalizumab reduziert die Behinderungsprogression und die Anzahl klinischer Schübe bei Patienten mit RRMS signifikant.

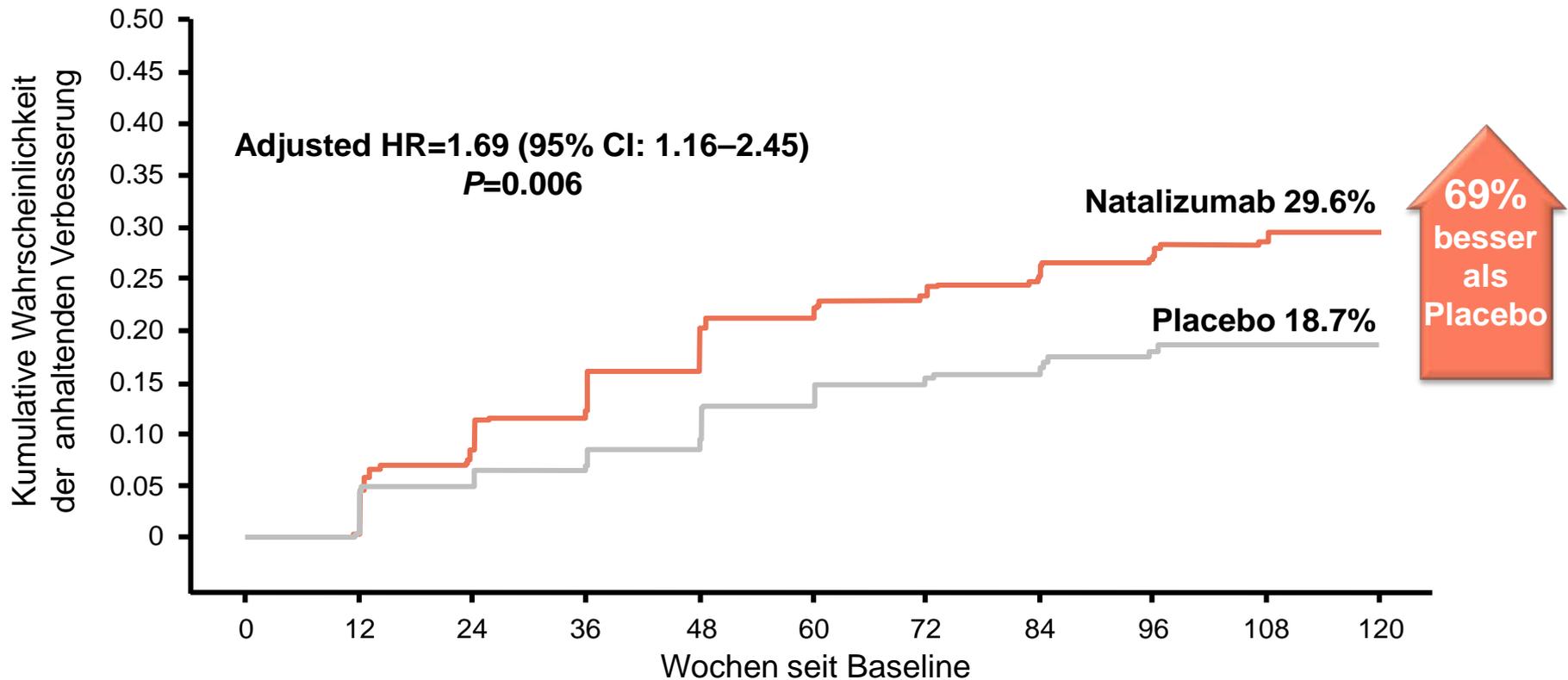
Über 2 Jahre, verglichen mit Placebo (n=942 Patienten)

- **68%** klinische Schübe
- **42%** Risiko der anhaltenden Behinderungsprogression
- **83%** neue oder vergrößerte hyperintense Läsionen im MRI (T2)

Neuere Therapien: Intravenöses Natalizumab

Munschauer et al., Mult Scler 2011:

Natalizumab erhöht die kumulative Wahrscheinlichkeit einer anhaltenden klinischen Verbesserungen, gemessen mit dem EDSS.



Neuere Therapien: Intravenöses Natalizumab

Nebenwirkungen

	Nebenwirkung	Natalizumab (N=627) % der Pat.	Placebo (n=312) % der Pat.	P-Wert
Allgemeiner Zustand	Kopfschmerzen	38	33	0.137
	Müdigkeit	27	21	0.048
	Gelenkschmerzen	19	14	0.106
	Harndrang oder häufiges Harnlassen	9	7	0.365
	Allergische Reaktion	9	4	0.012
	Beschwerden in der Brust	5	3	0.169
	Lokale Blutung	3	2	0.386
	Rigor	3	1	0.080
	Synkope	3	3	0.895
Infektion	Harntrakt	20	17	0.257
	Untere Atemwege	17	16	0.644
	Gastroenteritis	11	9	0.328
	Vaginitis †	10	6	0.133
	Tonsillitis	7	5	0.291
	Psychische Beschwerden (Depression)	19	16	0.197

	Nebenwirkung	Natalizumab (N=627) % der Pat.	Placebo (n=312) % der Pat.	P-Wert
Gastro-intestinale Beschwerden	Bauchbeschwerden	11	10	0.561
	Anormale Leberfunktionswerte	5	4	0.406
Haut	Ausschlag	11	9	0.301
	Dermatitis	7	4	0.053
	Pruritus	4	2	0.090
Menstruationsstörung †	Unregelmässige Menstruation oder Dismenorrhö	7	4	0.102
	Amenorrhö	2	1	0.405
Neurologische Beschwerden	Schwindel	6	5	0.779
	Tremor	3	3	0.566

[Polman et al., 2006]

Neuere Therapien: Intravenöses Natalizumab

Nebenwirkungen

	Nebenwirkung	Natalizumab (N=627) % der Pat.	Placebo (n=312) % der Pat.	P-Wert
Schwere Nebenwirkungen ±	Rückfall Multiple Sklerose	6	13	<0.001
	Cholelithiasis	<1	<1	0.435
	Notwendigkeit einer Rehabilitationstherapie	<1	<1	0.999
	Harnwegsinfektion, ohne nähere Angabe	<1	0	0.308
	Depression	<1	<1	0.669
	Anaphylaktische Reaktion	<1	0	0.555
	Hypersensitivitätsreaktion	<1	0	0.555
	Sturz	<1	<1	0.999
	Brustkrebs, ohne nähere Angabe	<1	0	0.999
	Anaphylaktoide Reaktion	<1	0	0.999
	Konvulsion, ohne nähere Angabe	<1	<1	0.604
	Gastritis, ohne nähere Angabe	<1	0	0.999
	Zervikale Dysplasie	<1	0	0.999
	Alkoholvergiftung	<1	<1	0.999
	Kopfverletzung	<1	<1	0.999
Verbrennung	<1	0	0.999	

†Der Prozentsatz und der P-Wert wurden auf Grundlage der Anzahl weiblicher Patienten berechnet.

± Schwere Nebenwirkungen sind nur aufgelistet, wenn sie bei zwei oder mehr Patienten der Natalizumab-Gruppe auftraten.

[Polman et al., 2006]

Neuere Therapien: Intravenöses Natalizumab

Indikation

Ersttherapie bei rasch progredienter RRMS

- 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr,
- und mindestens eine Gadolinium anreichernde Läsion im kranialen MRI
- oder signifikante Erhöhung der T2-Läsionen

Sekundärtherapie bei hoch aktiver RRMS trotz Behandlung mit Interferonen oder bei Unverträglichkeit von Interferonen oder Glatiramacetat

- Während der Therapie im vorangegangenen Jahr mindestens ein Schub
- und mindestens 9 T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRI
- oder mindestens 1 Gadolinium anreichernde Läsion

Keine Zulassung für sekundär-progrediente MS.

Bei der Indikationsstellung ist das PML-Risiko zu berücksichtigen. (siehe folgende Folien)

Neuere Therapien: Intravenöses Natalizumab

Dosis

Tysabri® 300 mg wird einmal alle 4 Wochen als intravenöse Infusion verabreicht.

Nach zweijähriger Behandlung müssen die Patienten erneut über Risikofaktoren für eine PML, wie die Dauer der Behandlung, die Anwendung von Immunsuppressiva vor der Behandlung mit Tysabri® und das Vorhandensein von Anti-JCV-Antikörpern aufgeklärt werden.

Die Therapie mit Tysabri® muss von – in der Diagnosestellung und Behandlung von neurologischen Erkrankungen erfahrenen – Spezialisten (Fachärzten) in Zentren mit raschem Zugang zu MRT (Magnetresonanztomographie) eingeleitet und kontinuierlich überwacht werden. Es müssen Möglichkeiten zur Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen zur Verfügung stehen.

Quelle: Kompendium November 2012

Neuere Therapien: Intravenöses Natalizumab

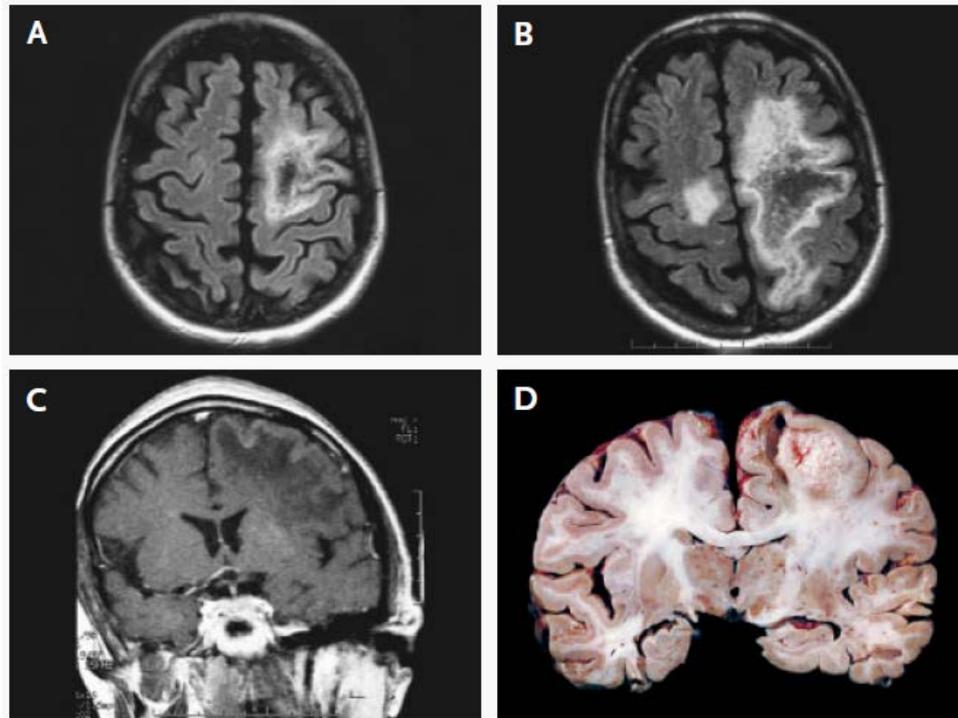
Praktische Aspekte

- Antrag bei der SVK wie bei Interferonen und Copaxone
- Zusatzblatt Tysabri® (www.svk.org)
- Falls früher im SVK-Formular die Diagnose einer sekundär progredienten MS gestellt wurde: Zusätzlich Begründung über geänderte Einschätzung des MS-Verlaufs
- Letztes zerebrales MRI nicht älter als 3 Monate
- Umstellung von Interferon oder Glatirameracetat über Nacht möglich. Keine Kombination!
- Vor Therapiebeginn: Neutro- und Lymphopenie ausschliessen

Neuere Therapien: Intravenöses Natalizumab

Kleinschmidt-DeMasters et al., New Engl J Med 2005:

Die Therapie mit Natalizumab kann zu progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) führen.



Neuere Therapien: Intravenöses Natalizumab

Zeichen einer PML

Können MS-Schub ähnlich sein! Daher immer erwägen bei Verschlechterung.

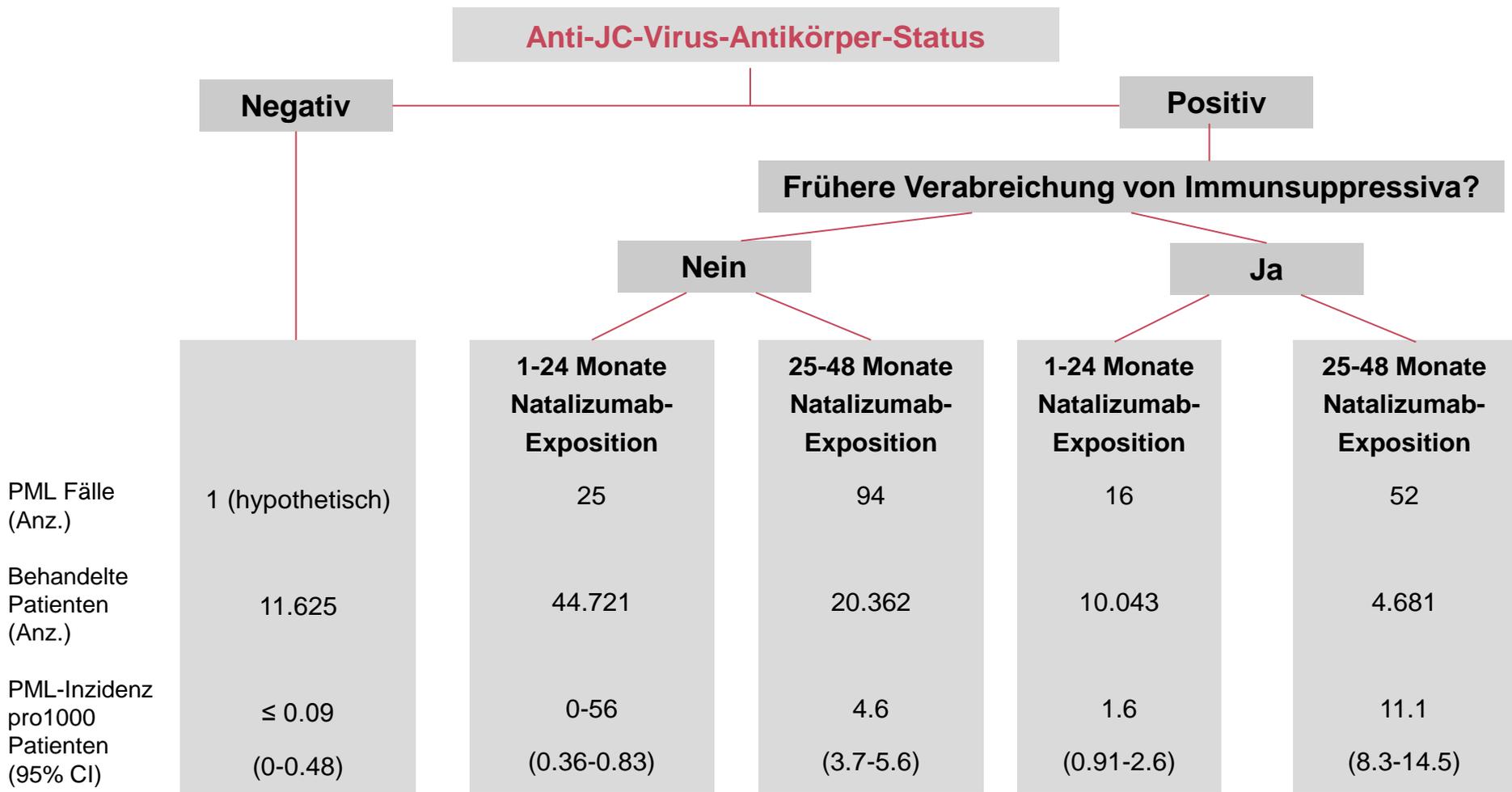
Studie in 139 Patienten:

Parese	42%
Sprachstörungen	40%
Kognitive Defizite	36%
Gangstörungen	29%
Sensible Defizite	27%
Sehstörungen	19%
Epileptische Anfälle	9%
Diplopie	9%
Koordinationsstörungen	6%

[Nach: Berger et al., 1998]

Neuere Therapien: Intravenöses Natalizumab

Schätzung des Risikos, unter Natalizumab eine PML zu entwickeln. [Bloomgren et al., 2012]



Inhalt

1. Einführung	Seite 05
2. Aktuell zugelassene Therapien	12
• CIS	14
• RRMS	20
3. Neuere Therapien	45
• Orales Fingolimod	45
• Intravenöses Natalizumab	55
• Therapieeskalation	69
• SPMS	75
4. Synopsis	78
5. Referenzen	80

Weitere Möglichkeit der Therapie-Eskalation: Mitoxantron

Vorgeschichte

- 1985 erste Versuche im Tiermodell EAE
- 1992 erste Pilot Studie mit 10 Patienten
- Zulassung von Mitoxantron aufgrund der MIMS (Mitoxantron in Multiple Sclerosis)-Studie [Hartung et al., 2002]

Weitere Möglichkeit der Therapie-Eskalation: Mitoxantron

Indikation

- Rasch progredient verlaufende multiple Sklerose und Versagen oder Unverträglichkeit einer Vortherapie mit Immunmodulatoren bei gehfähigen Patienten (EDSS 3-6), ggf. off-label
- Rasche Progression:
 - Rasch akkumulierende Defizite aufgrund sich unvollständig zurückbildender Schübe (schubförmiger Verlauf mit Residuen)
oder
 - Kontinuierliche Zunahme neurologischer Defizite mit und ohne überlagerte Schübe (sekundär progredienter Verlauf)

Weitere Möglichkeit der Therapie-Eskalation: Mitoxantron

Wirkmechanismus und Pharmakokinetik

Nicht-selektiv immunsupprimierende Wirkung [u.a. Chan et al., 2005]

- Inhibiert die Proliferation von Makrophagen, B- und T- Lymphozyten
- Supprimiert Helfer und cytotoxische T-Zell-Aktivität
- Reduziert die Produktion inflammatorischer Cytokine

Terminale Halbwertszeit: 12.4 Tage

Elimination: vorwiegend hepatisch

Weitere Möglichkeit der Therapie-Eskalation: Mitoxantron

Nebenwirkungen

Akut

- Schleimhautentzündungen, Alopezie
- Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe
- Lokal toxische bei paravenöser Injektion
- Anorexie, Appetitlosigkeit
- Sekundäre Amenorrhoe (meist passager) (53%)
- Knochenmarksdepression
- Infektionen

Chronisch

- Dosisabhängige Kardiotoxizität (ab einer kumulativen Gesamtdosis von ca. 100mg/m² KOF).
- Sekundärleukämie (0.07%)
- Infertilität

Weitere Möglichkeit der Therapie-Eskalation: Mitoxantron

Kontraindikationen

- Akute Herzarrythmien
- Linksventrikuläre Auswurffraktion < 50%
- Klinisch manifeste Herzinsuffizienz
- Schwangerschaft
- Stillzeit
- Relativ: Leberinsuffizienz (gemäss Kompendium), Niereninsuffizienz

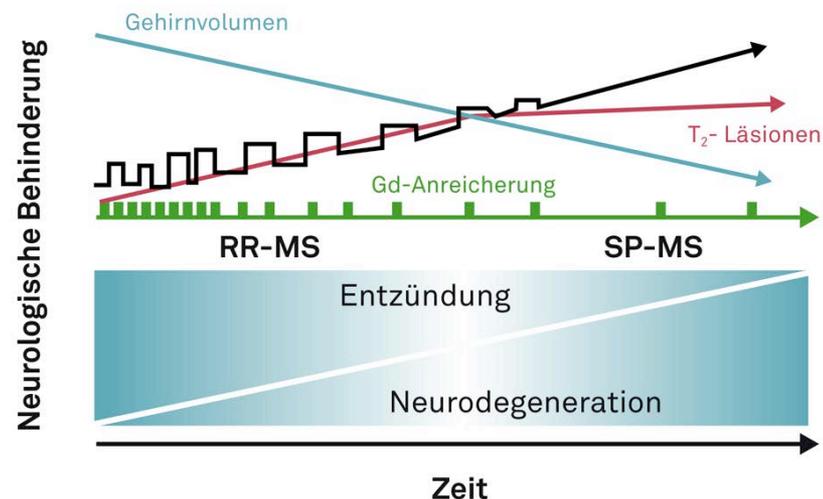
Inhalt

1. Einführung	Seite 05
2. Aktuell zugelassene Therapien	12
• CIS	14
• RRMS	20
3. Neuere Therapien	45
• Orales Fingolimod	45
• Intravenöses Natalizumab	55
• Therapieeskalation	69
• SPMS	75
4. Synopsis	78
5. Referenzen	80

Sekundär-progrediente MS (SPMS)

Definition

- Initial schubförmiger Krankheitsverlauf, gefolgt von einer Progression mit oder ohne gelegentlich auftretenden Schüben, unwesentlichen (geringen) Remissionen und Plateauphasen.
- Progression bedeutet dabei eine kontinuierliche Verschlechterung neurologischer Funktionen über mindestens 6-12 Monate. (Im Gegensatz dazu findet bei RRMS keine Verschlechterung zwischen den Episoden akuter neurologischer Dysfunktion statt.)
- Nach 6-10 J: 30 - 40% SPMS
- Nach 11-15 J: ca. 60%
- Nach 25 J: ca. 90%



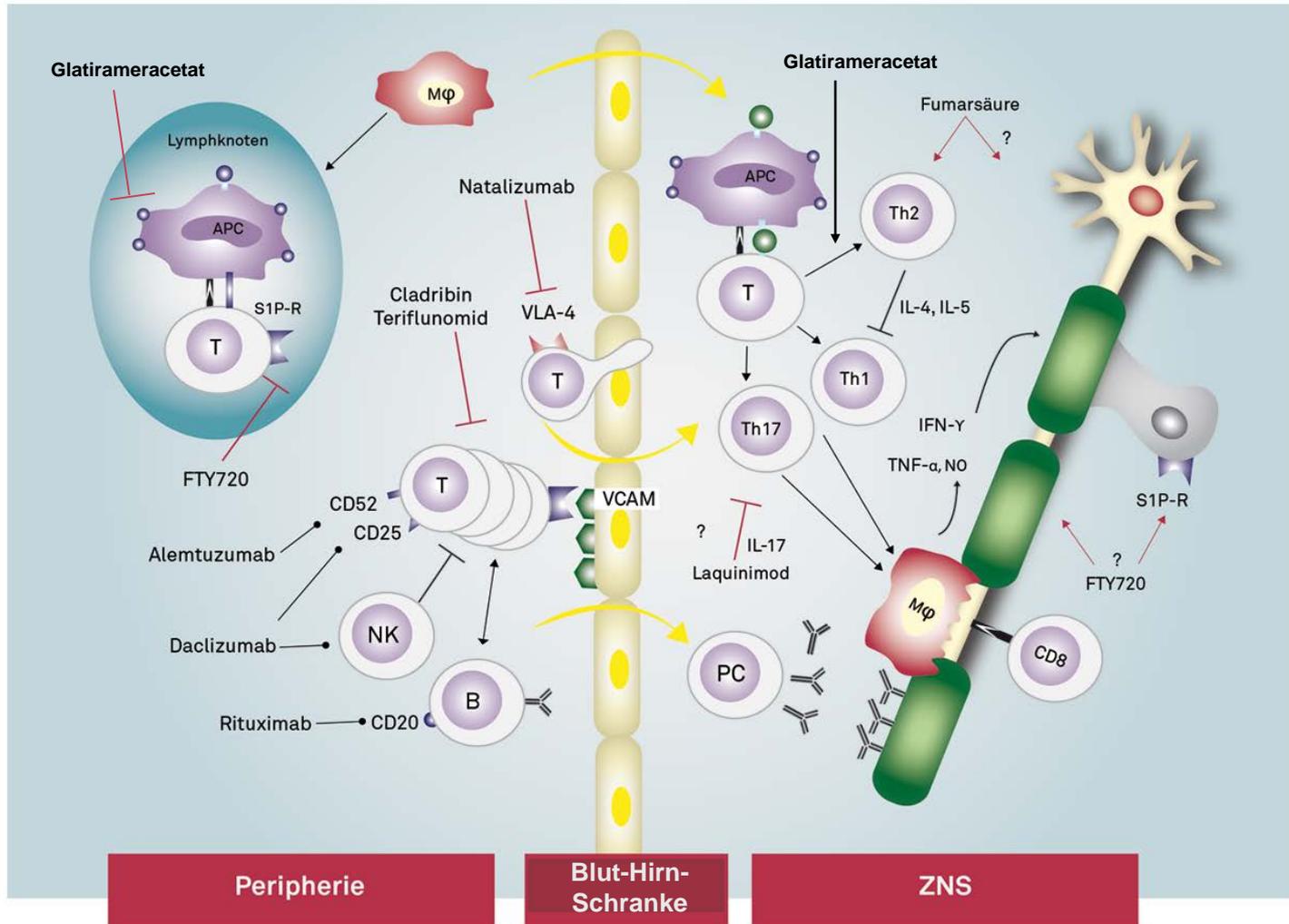
Sekundär-progrediente MS (SPMS)

Studie	Therapie	n	Primärer Endpunkt	Dauer	Wirksamkeit	Referenz
IMPACT	Avonex® 60µg vs. Placebo	436	Veränderung Gehfähigkeit, Armfunktion, Kognition	2 Jahre	Sign. Veränderung nur bei Armfunktion, Schubrate. Progression: ns	Cohen et al., 2002
European SPMS Study	Betaferon® vs. Placebo	718	Progression	3 Jahre	Sign. in allen Endpunkten	Kappos et al., 1998
North American SPMS Study	Betaferon® (2 Dosierungen) vs. Placebo	939	Progression	3 Jahre	Progression, EDSS Score: ns Schubrate, schubfreie Pat., MRI signifikant	North American Study Group 2004
Kombinierte Analyse	Betaferon® vs. Placebo	1657	Progression	3 Jahre	Progression signifikant	Kappos et al., 2004
SPECTRIMS	Rebif® 22 vs Rebif® 44 vs. Placebo	618	Progression	3 Jahre	Progression: ns Schubrate, Zeit bis 1. Schub: signifikant	SPECTRIMS Study Group 2001
Copaxone SPMS	Copaxone® vs. Placebo	106	Progression	2 Jahre	Progression: ns	Bornstein et al., 1991

Inhalt

1. Einführung	Seite 05
2. Aktuell zugelassene Therapien	12
• CIS	14
• RRMS	20
3. Neuere Therapien	45
• Orales Fingolimod	45
• Intravenöses Natalizumab	55
• Therapieeskalation	69
• SPMS	75
4. Synopsis	78
5. Referenzen	80

Synopsis Medikamente



Inhalt

1. Einführung	Seite 05
2. Aktuell zugelassene Therapien	12
• CIS	14
• RRMS	20
3. Neuere Therapien	45
• Orales Fingolimod	45
• Intravenöses Natalizumab	55
• Therapieeskalation	69
• SPMS	75
4. Synopsis	78
5. Referenzen	80

Referenzen

- AFFIRM-Studie, New Engl J Med 2006
- Arnon et Ahroni, 2009
- Arzneimittelkompendium der Schweiz 2012
- Azoulay et al., 2005
- Barten et al. 2010: An der MS beteiligte immunologische Mechanismen – Ziele der MS-Therapien, 2010
- Berger et al., 1998
- Bloomgren et al., NEJM 2012
- Bornstein et al., 1991
- Brinkmann et al., 2004
- C' Connor et al., 2009
- Chan et al., 2005
- Cohen et al., 2002 (IMPACT)
- Cohen J. Oral presentation at AAN 2009
- Comi G. et al., 2009
- Comi G. et al., Ectrimis 2010
- Dhib-Jalbut & Marks; 2010
- Durelli et al., 2002
- Filippi et al., 2001
- Hartung et al., 2002
- Hartung et al., 2011
- Jacobs et al., 1996
- Jacobs et al., 2000
- Johnson et al., 1995
- Kappos et al., 1998 (European SPMS Study)
- Kappos et al., 2004
- Kappos et al., 2007
- Khan et al., 2008
- Kleinschmidt-DeMasters et al., New Engl J Med 2005:
- Mandala et al., 2002
- Matloubian et al., 2004
- Miller et al., New Engl J Med 2003
- Mikol et al., 2008
- Munschauer et al., Mult Scler 2011
- North American Study Group 2004 (North American SPMS Study)
- Panitch et al., 2002
- Polman et al., 2006
- PRISMS Study Group, Lancet 1998
- SPECTRIMS Study Group 2001
- The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Neurology 1993