

Multiple Sklerose

PD Dr. Ch. Kamm

 **INSELSPITAL**

UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

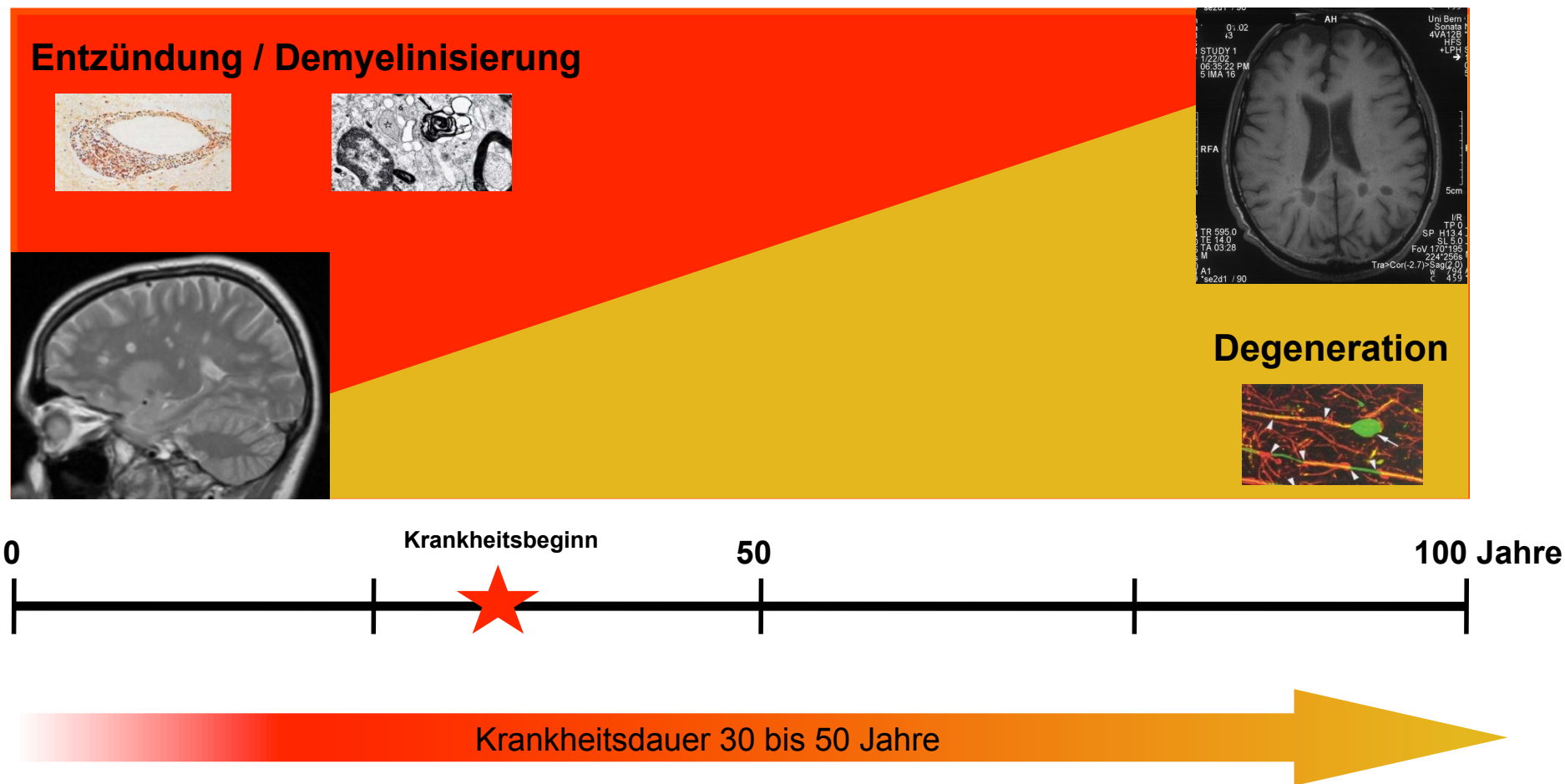
u^b

**UNIVERSITÄT
BERN**



Department of Neurology

Multiple Sklerose = Chronisch-entzündliche Erkrankung des Zentralen Nervensystems (=Autoimmunerkrankung)



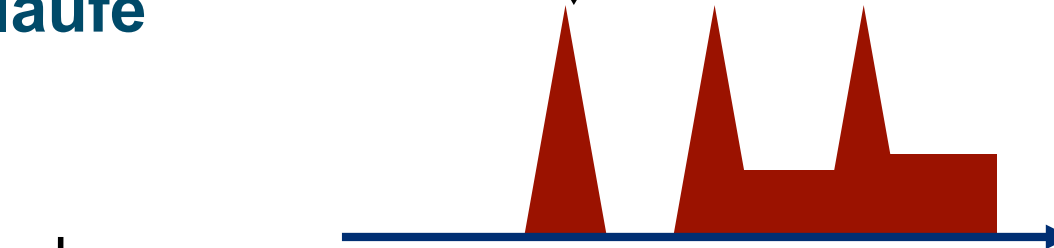
Trapp et al. *Curr Opin Neurol.* 1999;12:295; Trapp et al. *J Neuroimmunol.* 1999;98:49; Trapp et al. *Neuroscientist.* 1999;5:48.

Krankheitsverläufe

↓ CIS = klinisch isoliertes Syndrom

Schubförmiger Beginn

↓ CIS



schubförmig
remittierend



sekundär
progredient



primär
progredient

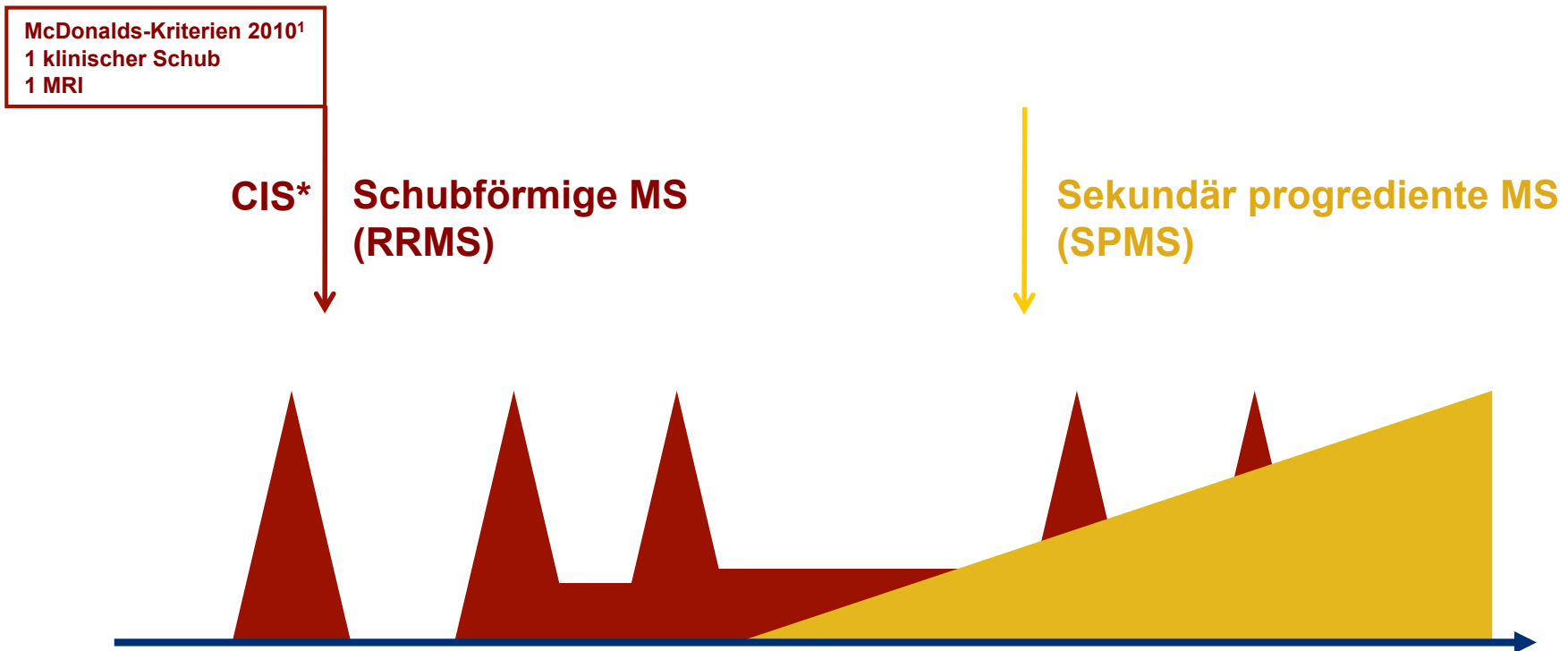
Progredienter Beginn



primär
progredient
+ Schübe

Lublin and Reingold. Classification of the course of multiple sclerosis. Neurology 1996

Schubförmige Verlaufsformen



*CIS = Klinisch isoliertes Syndrom, ¹Polmann 2011

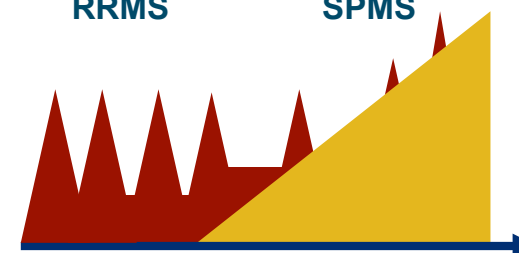
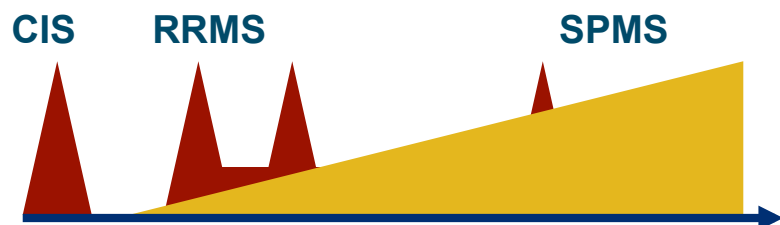
Basistherapie

Eskalationstherapie

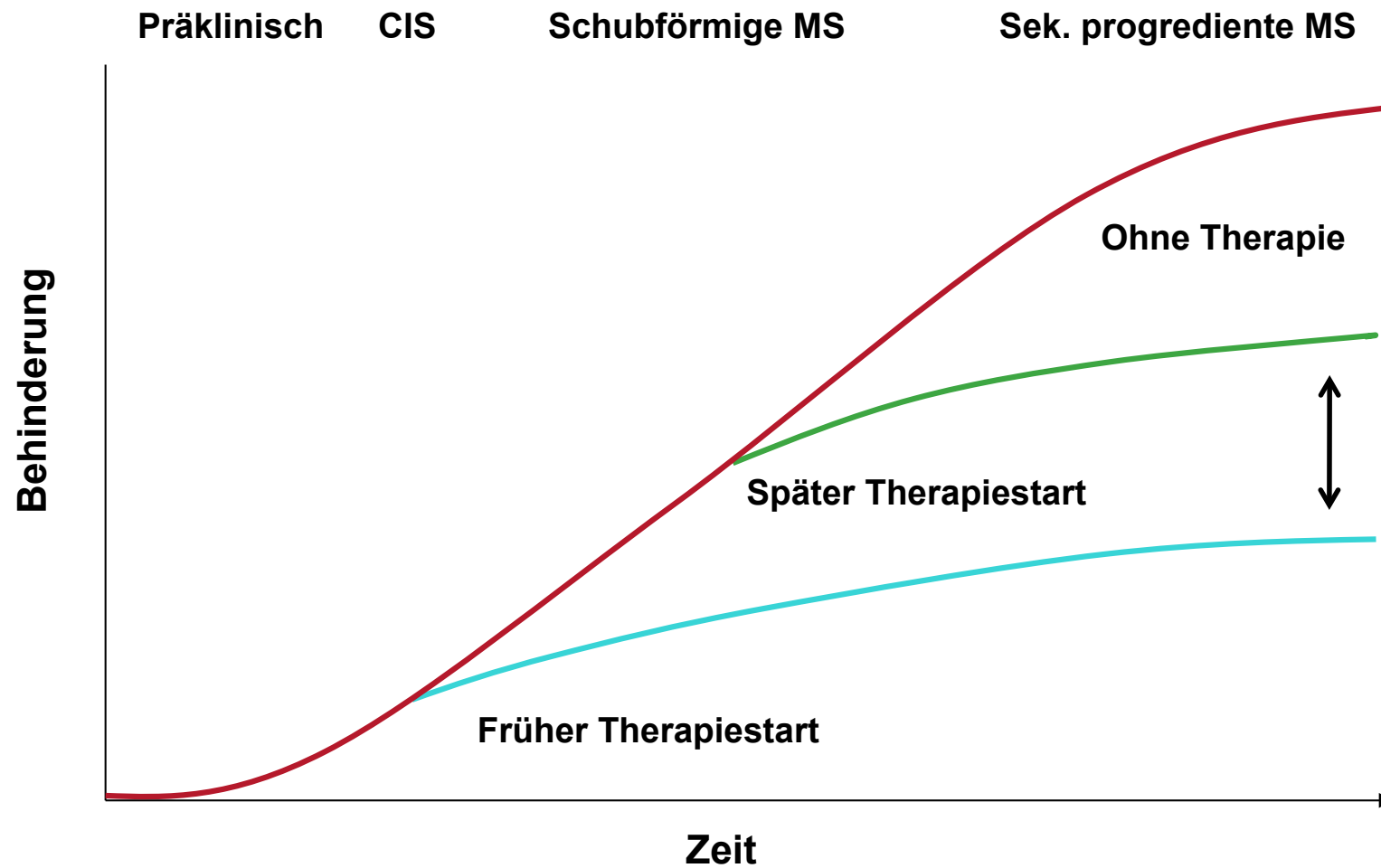
	Interferon-beta Präparate Avonex®, Betaferon®, Plegridy®, Rebif®	Copaxone®	Gilenya®	Aubagio®	Tecfidera®	Lemtrada®	Tysabri®	Novantron®
Substanz	Interferon-β-1a, Interferon-β-1b PEG-Interferon-β-1a	Glatiramer acetate	Fingolimod	Teriflunomid	Dimethyl- Fumarat	Alemtuzumab	Natalizumab	Mitoxantron
Zulassung	1993 - 2015	1996 1999 (CH)	02/2011	11/2013	08/2014	12/2014	2007 (CH)	2002
Dosierung	30 µg/6 MIU, 44 µg/12 MIU, 125µg/0.5ml, 250 µg/8 MIU	20 mg	0.5 mg	14 mg	240mg	12mg	300 mg	12 mg/m ²
Anwendung	sc, im	sc	oral	oral	oral	iv	iv	iv
Frequenz	jeden 2. Tag, 3x/Woche, 1x/Woche, 2x/ Monat	täglich	1x/Tag	1x/Tag	2x/Tag	1x/Jahr	1x/Monat	2-6x/Jahr
Indikation	CIS, RRMS, SPMS	CIS RRMS	RRMS	RRMS	RRMS	RRMS*	RRMS**	RRMS** SPMS**

***Aktive MS**

****Hochaktive MS**
RRMS SPMS



Frühe Behandlung verbessert den Krankheitsverlauf



„Injectables“

Interferon-beta (Avonex®[®], Betaferon®[®], Plegridy®[®], Rebif®[®])
Glatiramer acetate (Copaxone®[®])

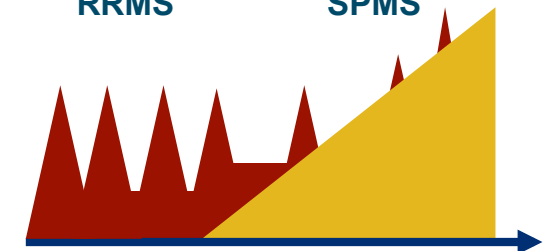
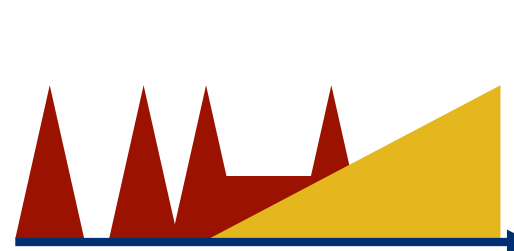
Basistherapie

Eskalationstherapie

	Interferon-beta Präparate Avonex®, Betaferon®, Plegridy®, Rebif®	Copaxone®	Gilenya®	Aubagio®	Tecfidera®	Lemtrada®	Tysabri®	Novantron®
Substanz	Interferon-β-1a, Interferon-β-1b PEG-Interferon-β-1a	Glatiramer acetate	Fingolimod	Teriflunomid	Dimethyl-Fumarat	Alemtuzumab	Natalizumab	Mitoxantron
Zulassung	1993 - 2015	1996 1999 (CH)	02/2011	11/2013	08/2014	12/2014	2007 (CH)	2002
Dosierung	30 µg/6 MIU, 44 µg/12 MIU, 125µg/0.5ml, 250 µg/8 MIU	20 mg	0.5 mg	14 mg	240mg	12mg	300 mg	12 mg/m ²
Anwendung	sc, im	sc	oral	oral	oral	iv	iv	iv
Frequenz	jeden 2. Tag, 3x/Woche, 1x/Woche, 2x/ Monat	täglich	1x/Tag	1x/Tag	2x/Tag	1x/Jahr	1x/Monat	2-6x/Jahr
Indikation	CIS, RRMS, SPMS	CIS RRMS	RRMS	RRMS	RRMS	RRMS*	RRMS**	RRMS** SPMS**

***Aktive MS**

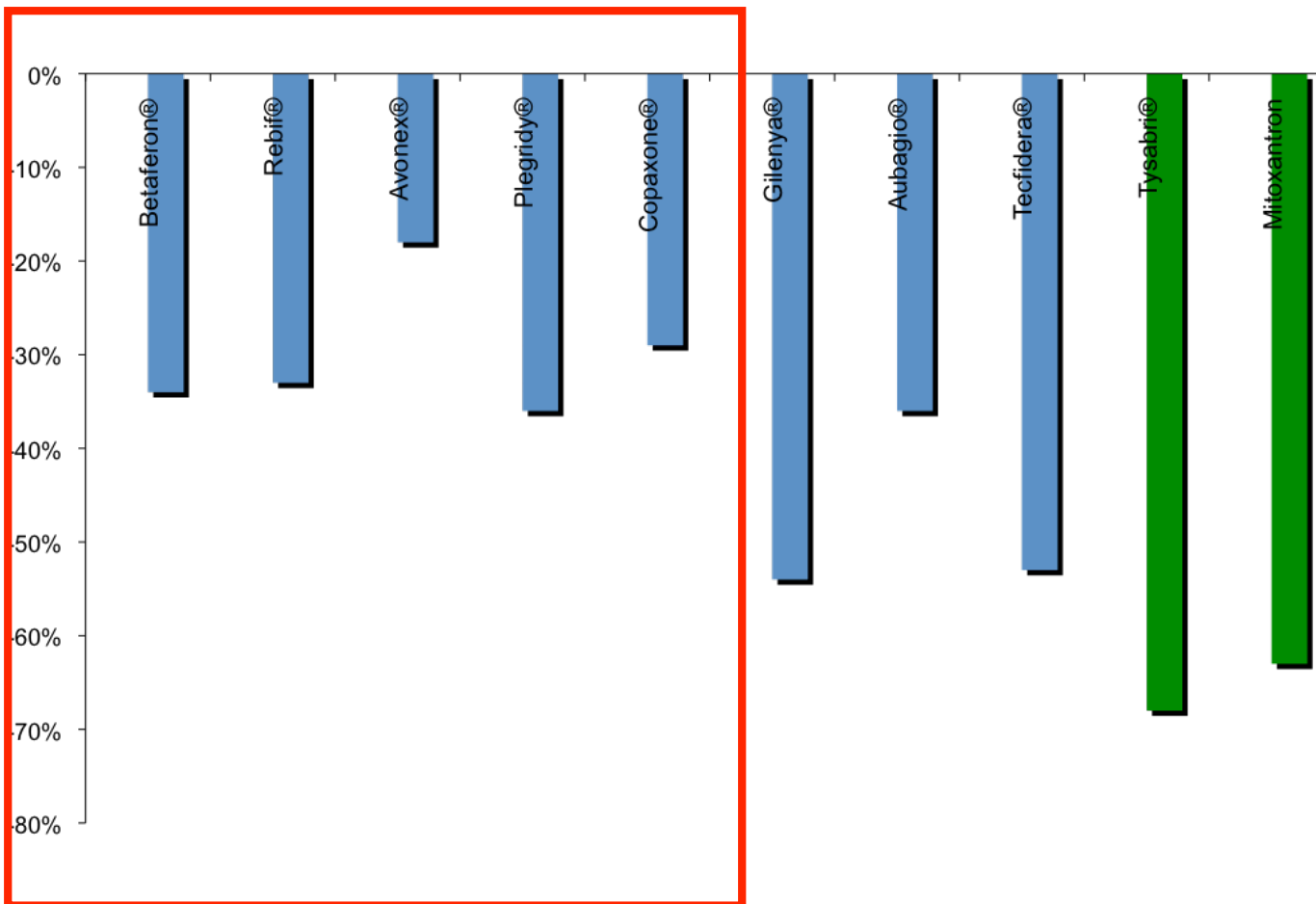
****Hochaktive MS**
RRMS SPMS



Interferon-beta (Avonex®, Betaferon®, Plegridy®, Rebif®) Glatiramer acetate (Copaxone®)

Wirkmechanismus	<ul style="list-style-type: none"> • Immunomodulation
Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • Injection site reactions • Flu-like Symptoms (Interferons) • Systemic Postinjection reaction (Glatiramer acetat)
Schwere Nebenwirkungen	-
Kontraindikationen	-
Interaktionen	-
Schwangerschaft/Stillzeit	<ul style="list-style-type: none"> • (Level C)
Vorsichtsmassnahmen	-

Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Plazebo



The IFNB MS Study Group 1993, PRISMS Study Group 1998, Jakobs et al. 1996, Comi et al. 2001, Polman et al. 2006, Kappos et al. 2010, Hartung 1998, Cohen 2010

Fingolimod (Gilenya®)

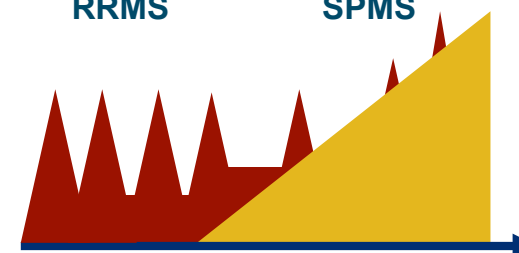
Basistherapie

Eskalationstherapie

	Interferon-beta Präparate Avonex®, Betaferon®, Plegridy®, Rebif®	Copaxone®	Gilenya®	Aubagio®	Tecfidera®	Lemtrada®	Tysabri®	Novantron®
Substanz	Interferon-β-1a, Interferon-β-1b PEG-Interferon-β-1a	Glatiramer acetate	Fingolimod	Teriflunomid	Dimethyl- Fumarat	Alemtuzumab	Natalizumab	Mitoxantron
Zulassung	1993 - 2015	1996 1999 (CH)	02/2011	11/2013	08/2014	12/2014	2007 (CH)	2002
Dosierung	30 µg/6 MIU, 44 µg/12 MIU, 125µg/0.5ml, 250 µg/8 MIU	20 mg	0.5 mg	14 mg	240mg	12mg	300 mg	12 mg/m ²
Anwendung	sc, im	sc	oral	oral	oral	iv	iv	iv
Frequenz	jeden 2. Tag, 3x/Woche, 1x/Woche, 2x/ Monat	täglich	1x/Tag	1x/Tag	2x/Tag	1x/Jahr	1x/Monat	2-6x/Jahr
Indikation	CIS, RRMS, SPMS	CIS RRMS	RRMS	RRMS	RRMS	RRMS*	RRMS**	RRMS** SPMS**

***Aktive MS**

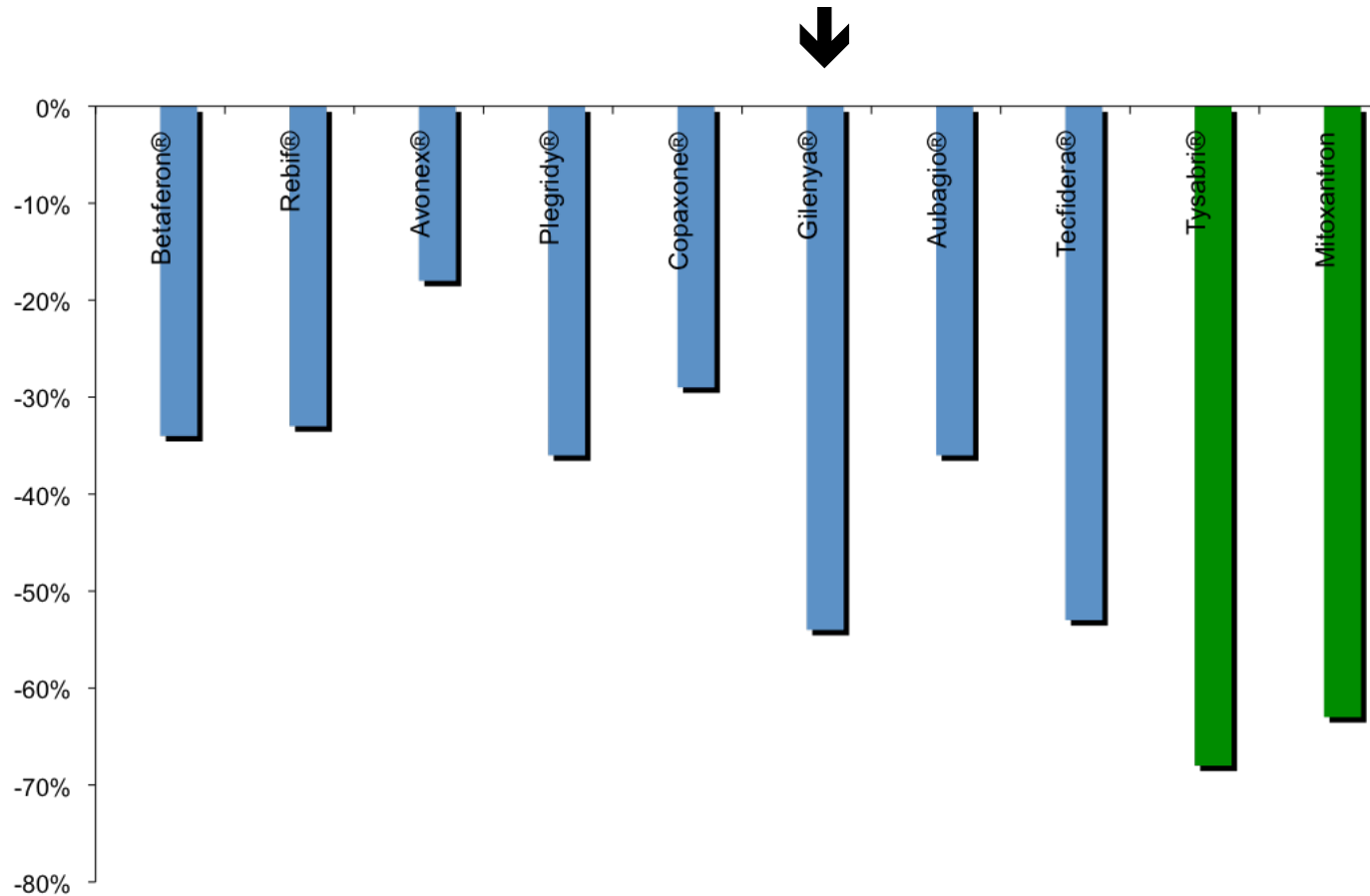
****Hochaktive MS**
RRMS SPMS



Fingolimod (Gilenya®)

Wirkmechanismus	Immunsuppression
Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • Infektionen: Bronchitis, Herpes virus infections • Herzrhythmusstörungen: <ul style="list-style-type: none"> • Bradykardie (2.1%); AV-Block (0.2%); QT-Intervall-Verlängerung • Leberenzymerrhöhung: 15% • Makulaödeme: 0.5%
Schwere Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • Einzelberichte schwerer Herzrhythmusstörungen, PML
Kontraindikationen	<ul style="list-style-type: none"> • Myokardinfarkt, instabiler Angina pectoris, Schlaganfall/TIA, • Leberinsuffizienz/Leberzirrhose (entsprechend Child-Pugh-Klasse B und C), • akute oder chronische Infektionen • bestehendes Makulaödem
Interaktionen	<ul style="list-style-type: none"> • Kardiale Medikamente (Betablocker etc.), Immunsuppressiva
Schwangerschaft/Stillzeit	<ul style="list-style-type: none"> • Kontraindiziert (Reproduktionstoxizität)
Vorsichtsmassnahmen	<ul style="list-style-type: none"> • Vorabklärungen: <ul style="list-style-type: none"> • Routinelabor, VZV-Impfstatus • Kardiologie, Ophthalmologie, Dermatologie, • First-Dose Überwachung: 6h (EKG vorher/nachher) • Während Therapie: <ul style="list-style-type: none"> • Ophthalmologie nach 4 Monate • Dermatologie jährlich • Therapiepause > 2 Wochen - First-Dose Überwachung • Ca. 2 Monate Wirksam nach Therapieende

Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Plazebo



The IFNB MS Study Group 1993, PRISMS Study Group 1998, Jakobs et al. 1996, Comi et al. 2001, Polman et al. 2006, Kappos et al. 2010, Hartung 1998, Cohen 2010

Teriflunomide (Aubagio®)



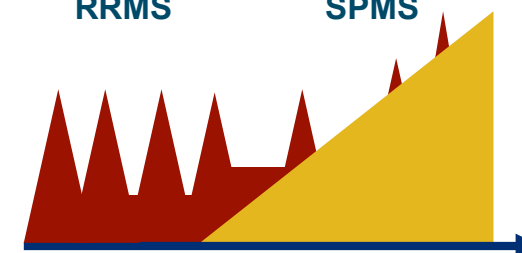
Basistherapie

Eskalationstherapie

	Interferon-beta Präparate Avonex®, Betaferon®, Plegridy®, Rebif®	Copaxone®	Gilenya®	Aubagio®	Tecfidera®	Lemtrada®	Tysabri®	Novantron®
Substanz	Interferon-β-1a, Interferon-β-1b PEG-Interferon-β-1a	Glatiramer acetate	Fingolimod	Teriflunomid	Dimethyl- Fumarat	Alemtuzumab	Natalizumab	Mitoxantron
Zulassung	1993 - 2015	1996 1999 (CH)	02/2011	11/2013	08/2014	12/2014	2007 (CH)	2002
Dosierung	30 µg/6 MIU, 44 µg/12 MIU, 125µg/0.5ml, 250 µg/8 MIU	20 mg	0.5 mg	14 mg	240mg	12mg	300 mg	12 mg/m ²
Anwendung	sc, im	sc	oral	oral	oral	iv	iv	iv
Frequenz	jeden 2. Tag, 3x/Woche, 1x/Woche, 2x/ Monat	täglich	1x/Tag	1x/Tag	2x/Tag	1x/Jahr	1x/Monat	2-6x/Jahr
Indikation	CIS, RRMS, SPMS	CIS RRMS	RRMS	RRMS	RRMS	RRMS*	RRMS**	RRMS** SPMS**

***Aktive MS**

****Hochaktive MS**
RRMS SPMS



Teriflunomide (Aubagio®)

Wirkmechanismus	<ul style="list-style-type: none"> • Immunomodulation/suppression • Aktiver Metabolit des Leflunomid (Arava®)
Nebenwirkung	<ul style="list-style-type: none"> • Durchfall, Übelkeit • Erhöhte Leberenzyme • Haarausfall
Schwere Nebenwirkungen	-
Kontraindikationen	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh C) • akute oder chronische Infektionen
Interaktionen	<ul style="list-style-type: none"> • Warfarin, orale Kontrazeptiva, u.a.
Schwangerschaft/Stillzeit	<ul style="list-style-type: none"> • Kontraindiziert (Reproduktionstoxizität)
Vorsichtmassnahmen	<ul style="list-style-type: none"> • Vorabklärungen: <ul style="list-style-type: none"> • Routinelabor, Quantiferon-Test, Blutdruck • Während Therapie: <ul style="list-style-type: none"> • SGPT-Werte (ALT): In den ersten sechs Monaten einmal im Monat, anschliessend alle 6 bis 8 Wochen • Blutdruck

Tecfidera®

(Dimethyl Fumarate)

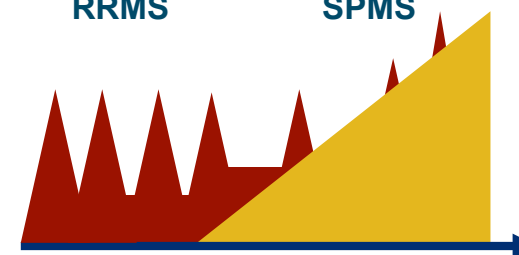
Basistherapie

Eskalationstherapie

	Interferon-beta Präparate Avonex®, Betaferon®, Plegridy®, Rebif®	Copaxone®	Gilenya®	Aubagio®	Tecfidera®	Lemtrada®	Tysabri®	Novantron®
Substanz	Interferon-β-1a, Interferon-β-1b PEG-Interferon-β-1a	Glatiramer acetate	Fingolimod	Teriflunomid	Dimethyl- Fumarat	Alemtuzumab	Natalizumab	Mitoxantron
Zulassung	1993 - 2015	1996 1999 (CH)	02/2011	11/2013	08/2014	12/2014	2007 (CH)	2002
Dosierung	30 µg/6 MIU, 44 µg/12 MIU, 125µg/0.5ml, 250 µg/8 MIU	20 mg	0.5 mg	14 mg	240mg	12mg	300 mg	12 mg/m ²
Anwendung	sc, im	sc	oral	oral	oral	iv	iv	iv
Frequenz	jeden 2. Tag, 3x/Woche, 1x/Woche, 2x/ Monat	täglich	1x/Tag	1x/Tag	2x/Tag	1x/Jahr	1x/Monat	2-6x/Jahr
Indikation	CIS, RRMS, SPMS	CIS RRMS	RRMS	RRMS	RRMS	RRMS*	RRMS**	RRMS** SPMS**

***Aktive MS**

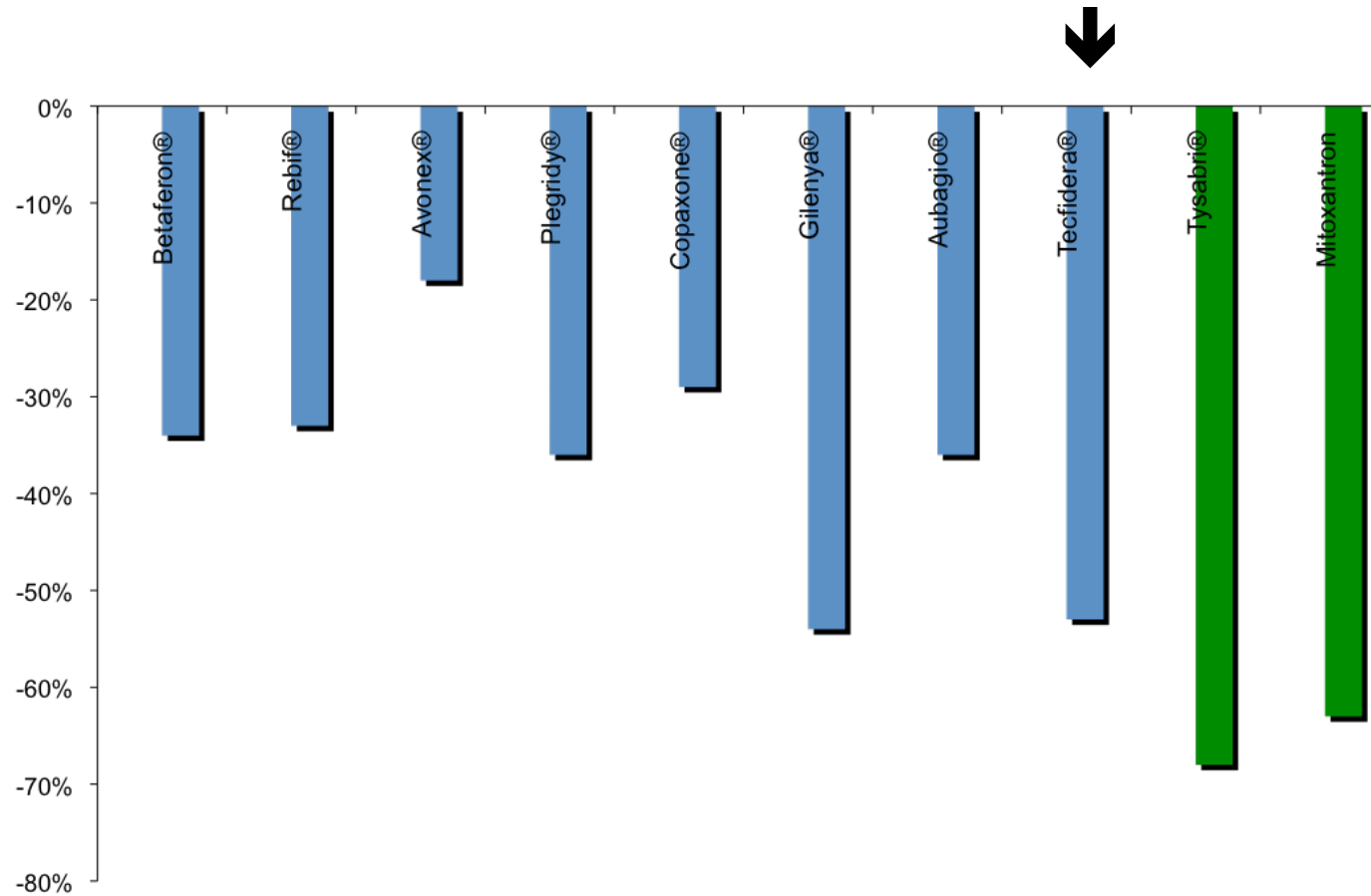
****Hochaktive MS**
RRMS SPMS



Dimethyl Fumarat (Tecfidera®)

Wirkmechanismus	Immunomodulation/Neuroprotection
Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • Übelkeit, Bauchschmerzen, Durchfall • «Flushing»
Schwerwiegende Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • [Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)]
Kontraindikationen	<ul style="list-style-type: none"> • Schwere gastrointestinale Erkrankungen Leukopenie $<3.0 \times 10^9/l$, Lymphopenie $<0.5 \times 10^9/l$.
Interaktionen	-
Schwangerschaft/Stillzeit	<ul style="list-style-type: none"> • Reproduktionstoxizität
Vorsichtsmassnahmen	<ul style="list-style-type: none"> • Vorabklärungen: <ul style="list-style-type: none"> • Routinelabor (Differentialblutbild) • Während Therapie: <ul style="list-style-type: none"> • Routinelabor (Differentialblutbild) alle 2-3 Monate • CAVE: Leukopenie $<3.0 \times 10^9/l$, Lymphopenie $<0.5 \times 10^9/l$

Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Plazebo



The IFNB MS Study Group 1993, PRISMS Study Group 1998, Jakobs et al. 1996, Comi et al. 2001, Polman et al. 2006, Kappos et al. 2010, Hartung 1998, Cohen 2010

Alemtuzumab (Lemtrada®) (Campath®)

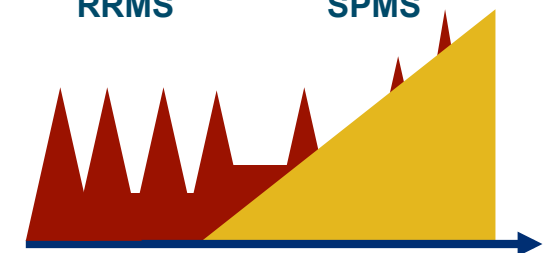
Basistherapie

Eskalationstherapie

	Interferon-beta Präparate Avonex®, Betaferon®, Plegridy®, Rebif®	Copaxone®	Gilenya®	Aubagio®	Tecfidera®	Lemtrada®	Tysabri®	Novantron®
Substanz	Interferon-β-1a, Interferon-β-1b PEG-Interferon-β-1a	Glatiramer acetate	Fingolimod	Teriflunomid	Dimethyl- Fumarat	Alemtuzumab	Natalizumab	Mitoxantron
Zulassung	1993 - 2015	1996 1999 (CH)	02/2011	11/2013	08/2014	12/2014	2007 (CH)	2002
Dosierung	30 µg/6 MIU, 44 µg/12 MIU, 125µg/0.5ml, 250 µg/8 MIU	20 mg	0.5 mg	14 mg	240mg	12mg	300 mg	12 mg/m ²
Anwendung	sc, im	sc	oral	oral	oral	iv	iv	iv
Frequenz	jeden 2. Tag, 3x/Woche, 1x/Woche, 2x/ Monat	täglich	1x/Tag	1x/Tag	2x/Tag	1x/Jahr	1x/Monat	2-6x/Jahr
Indikation	CIS, RRMS, SPMS	CIS RRMS	RRMS	RRMS	RRMS	RRMS*	RRMS**	RRMS** SPMS**

***Aktive MS**

****Hochaktive MS**
RRMS SPMS

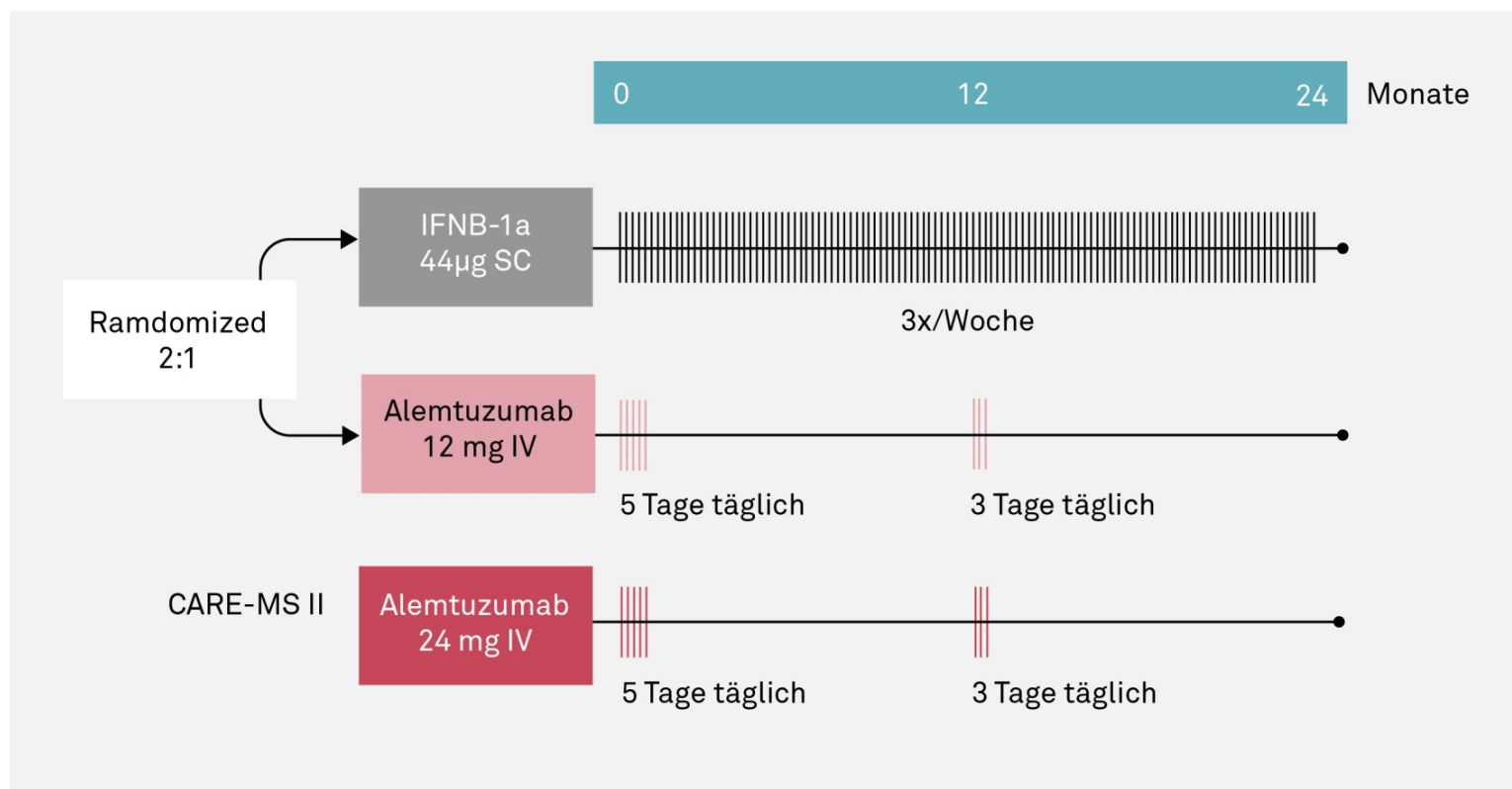


Alemtuzumab (Lemtrada®)

Wirkmechanismus	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-CD52-AB, T- und B-Zell-Depletion
Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • Infusionsreaktionen (90%)
Schwere Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • Schwere Infusionsreaktionen (2.8%) • Schwerwiegende Infektionen (3.7%) • Neue Autoimmunerkrankungen <ul style="list-style-type: none"> • Schilddrüsenerkrankungen (20%) • Immun thrombozytopenische Purpura (ITP) (1%) • Goodpasture (<1%)
Kontraindikationen	<ul style="list-style-type: none"> • immungeschwächte Patienten • aktive oder chronische Infektionen • maligne Erkrankungen (Ausnahme Basalzellkarzinom)
Interaktionen	-
Schwangerschaft/ Stillzeit	<ul style="list-style-type: none"> • während Lemtrada-Behandlungszyklus und 4 Monate nach dem Behandlungszyklus Schwangerschaft vermeiden
Vorsichtsmassnahmen	<ul style="list-style-type: none"> • Während Infusionen: <ul style="list-style-type: none"> • 1'000 mg Methylprednisolon für 3-5 Tage • Antihistaminika • Antipyretika • orale über mindestens 1 Monat (Aciclovir 2x/Tag 200 mg oder äquivalente Prophylaxe) • Während der Therapie (monatlich bis 48 Monate nach der letzten Lemtrada-Behandlung): Differentialblutbild, Kreatinin, Urinanalyse, TSH (alle 3 Monate)

CARE-MS I & II: Phase III Studien – Lemtrada® vs. Rebif

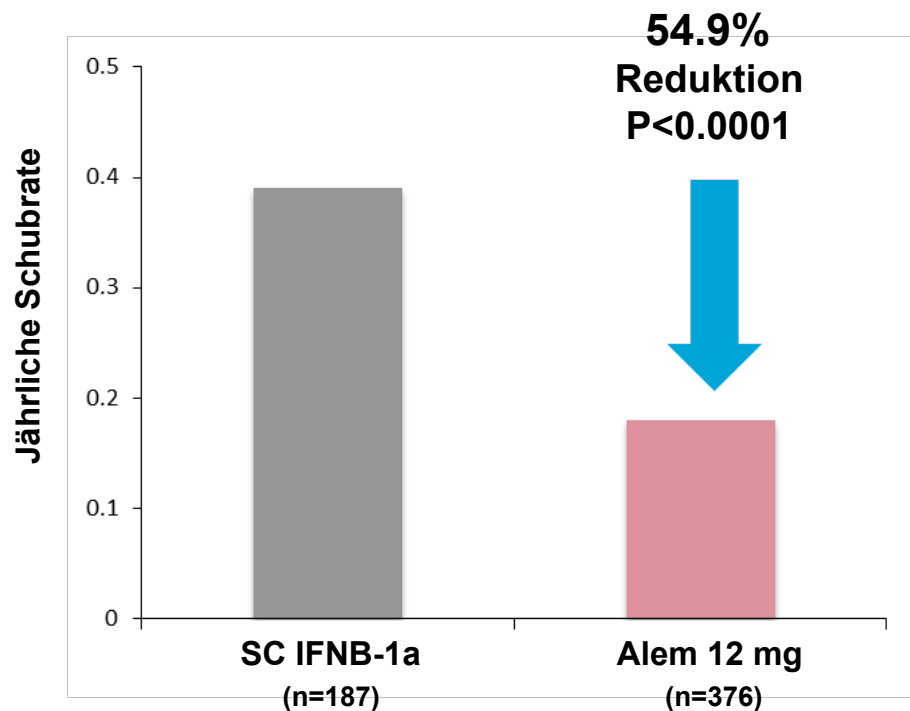
- Studiendesign CARE-MS I & II:
- Randomisierte, auswerter-geblindete Studien



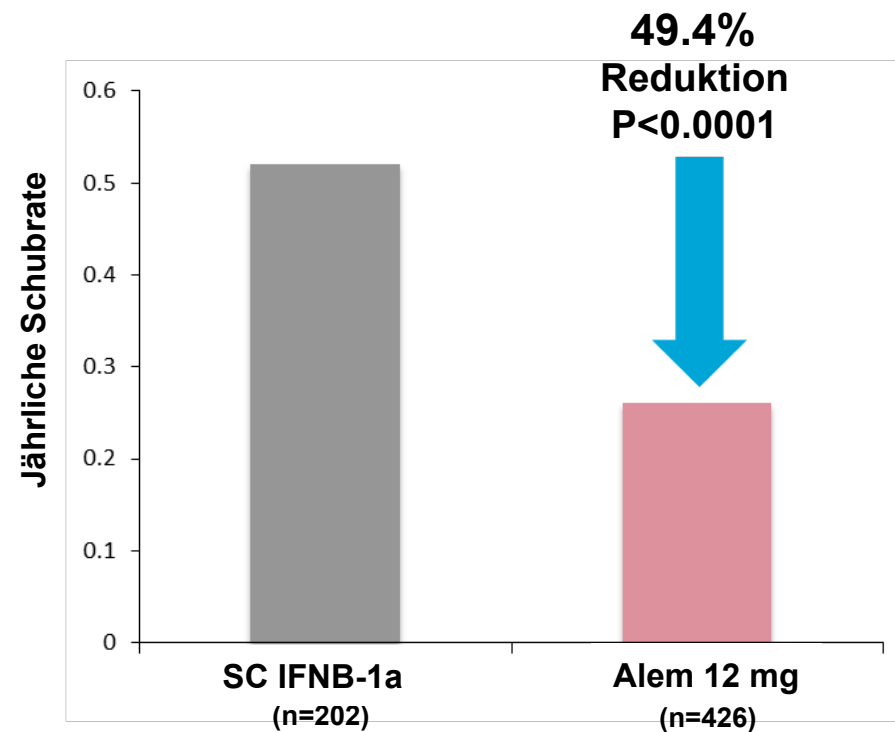
Cohen et al., 2012; Coles et al., 2012

Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Rebif®

CARE-MS I



CARE-MS II



Natalizumab (Tysabri®)

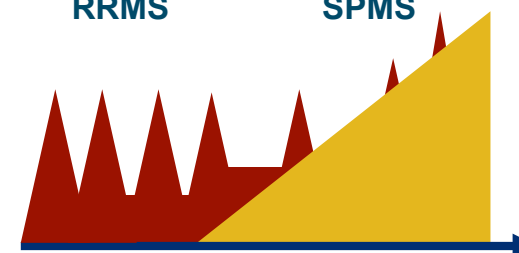
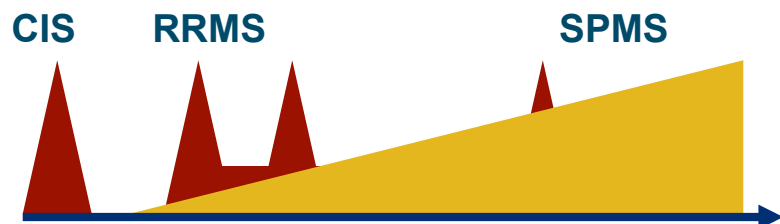
Basistherapie

Eskalationstherapie

	Interferon-beta Präparate Avonex®, Betaferon®, Plegridy®, Rebif®	Copaxone®	Gilenya®	Aubagio®	Tecfidera®	Lemtrada®	Tysabri®	Novantron®
Substanz	Interferon-β-1a, Interferon-β-1b PEG-Interferon-β-1a	Glatiramer acetate	Fingolimod	Teriflunomid	Dimethyl- Fumarat	Alemtuzumab	Natalizumab	Mitoxantron
Zulassung	1993 - 2015	1996 1999 (CH)	02/2011	11/2013	08/2014	12/2014	2007 (CH)	2002
Dosierung	30 µg/6 MIU, 44 µg/12 MIU, 125µg/0.5ml, 250 µg/8 MIU	20 mg	0.5 mg	14 mg	240mg	12mg	300 mg	12 mg/m ²
Anwendung	sc, im	sc	oral	oral	oral	iv	iv	iv
Frequenz	jeden 2. Tag, 3x/Woche, 1x/Woche, 2x/ Monat	täglich	1x/Tag	1x/Tag	2x/Tag	1x/Jahr	1x/Monat	2-6x/Jahr
Indikation	CIS, RRMS, SPMS	CIS RRMS	RRMS	RRMS	RRMS	RRMS*	RRMS**	RRMS** SPMS**

***Aktive MS**

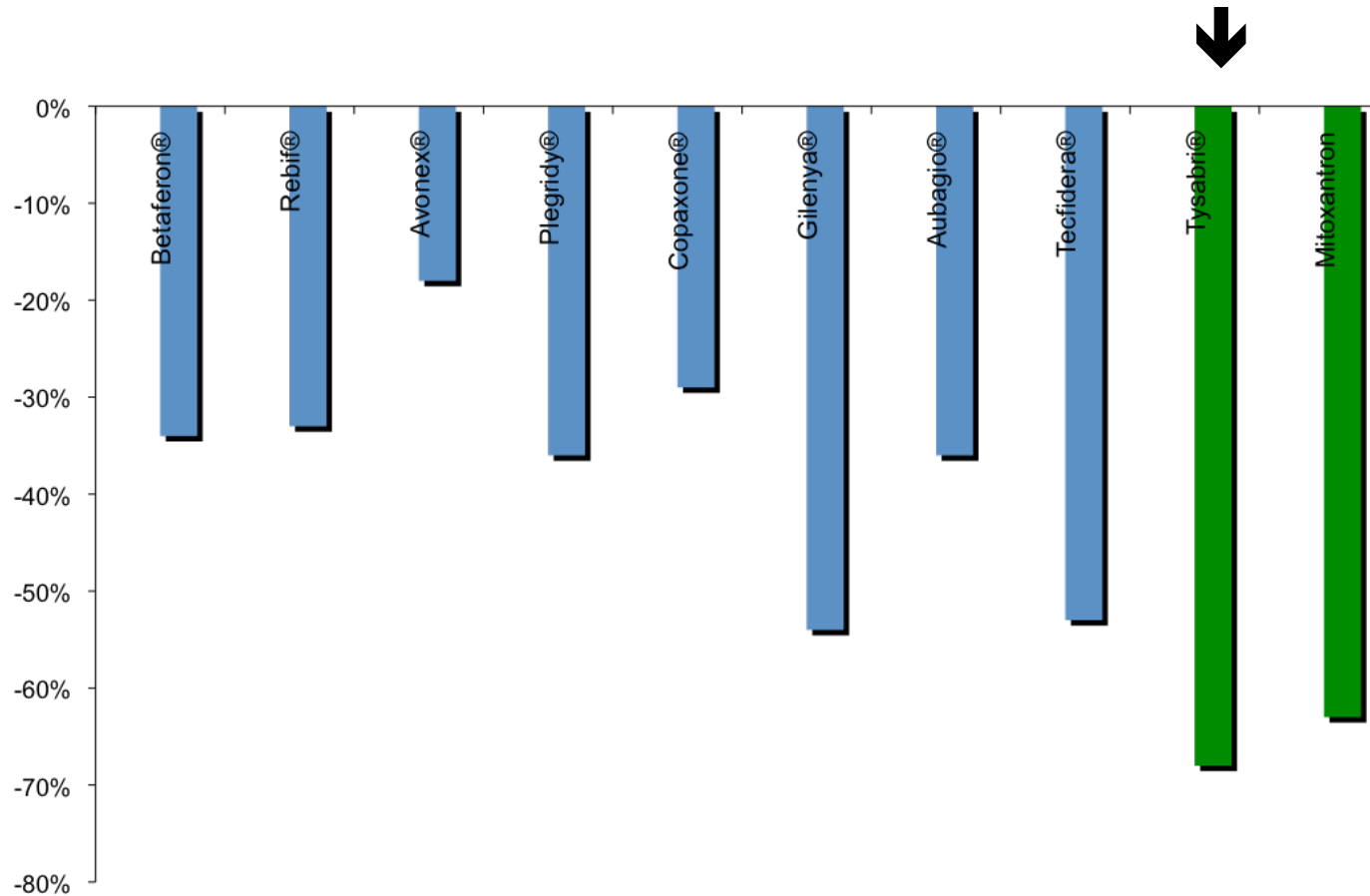
****Hochaktive MS**
RRMS SPMS



Natalizumab (Tysabri®)

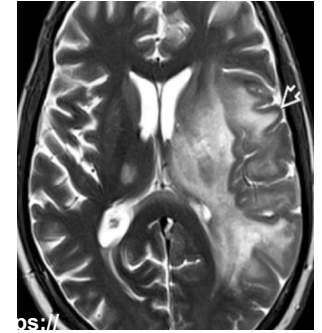
Wirkmechanismus	<ul style="list-style-type: none"> • α4-Integrin-Inhibitor auf aktivierten T-Lymphozyten
Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • Allergische Reaktion (9%)
Schwere Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • Schwere allergische Reaktion (1%) • Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) <ul style="list-style-type: none"> • 3-4/1000 • Risikofaktoren: <ol style="list-style-type: none"> 1. Therapiedauer 2. vorherige Immunsuppressive Therapie 3. JCV-Status (pos/neg und JCV-Titer)
Kontraindikationen	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit erhöhten Infektionsrisiko • Malignome (Ausnahme Basaliom)
Interaktionen	<ul style="list-style-type: none"> • Immunsuppressive Medikamente
Schwangerschaft/Stillzeit	<ul style="list-style-type: none"> • Kontraindiziert
Vorsichtsmassnahmen	<ul style="list-style-type: none"> • Vorabklärungen: <ul style="list-style-type: none"> • JCV-Testung (?) • Während Therapie: <ul style="list-style-type: none"> • JCV-Testung bei JCV-negativen Patienten

Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Plazebo



The IFNB MS Study Group 1993, PRISMS Study Group 1998, Jakobs et al. 1996, Comi et al. 2001, Polman et al. 2006, Kappos et al. 2010, Hartung 1998, Cohen 2010

Tysabri®: PML - Risikoeinschätzung



Risikofaktoren für PML

Behandlungsdauer

Vorherige Immunosuppressive Therapie

JC-Virus Status (positiv/negativ)

JC-Virus Antikörper Index

Primär progrediente Multiple Sklerose

... weiterhin keine Therapie, aber....



ABER

Ocrelizumab

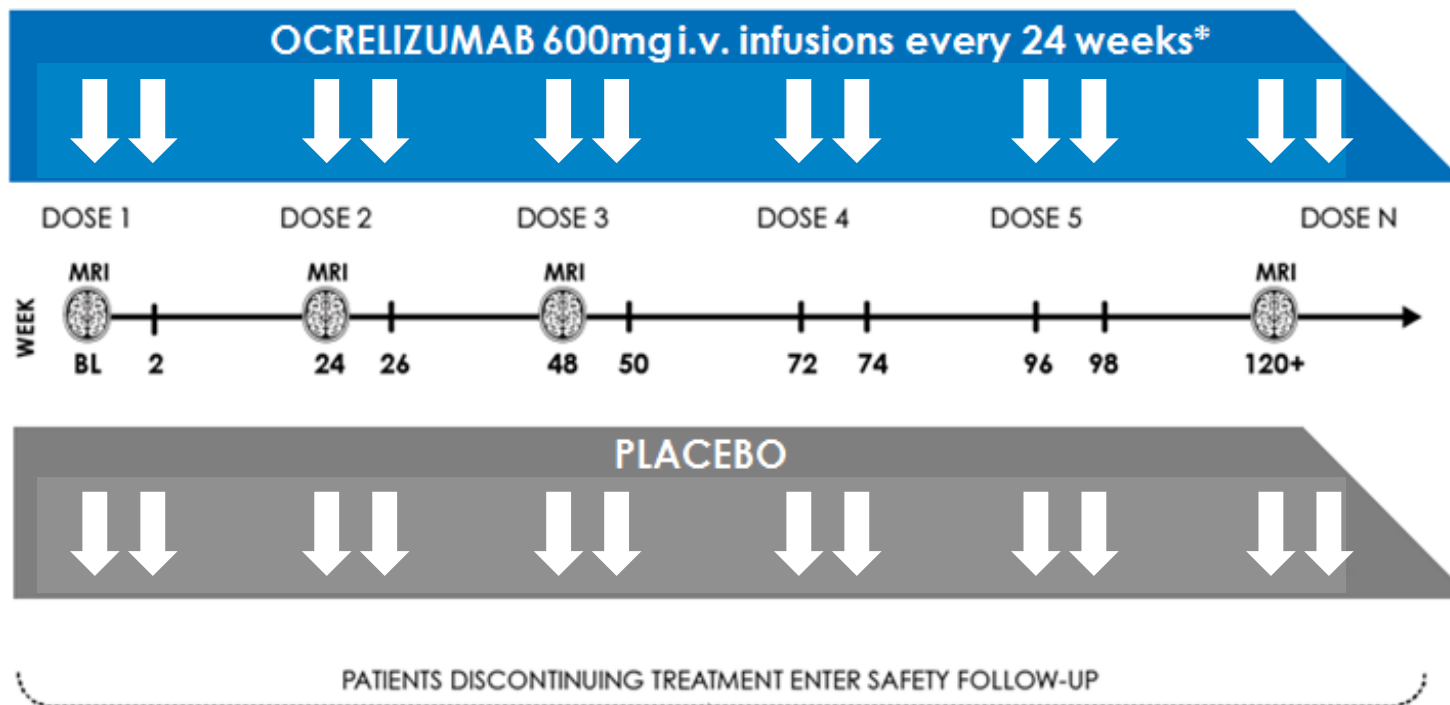
ORATORIO: Phase III Study in primary progressive MS (PPMS)

Blinded Treatment Period

Minimum five 24-week treatment doses for a total of 120 weeks[†]

- Diagnosis of PPMS (2005 revised McDonald criteria)¹
- Age 18–55 years
- EDSS 3.0–6.5
- CSF: elevated IgG index or ≥ 1 oligoclonal bands
- No history of RRMS, SPMS, or PRMS
- No treatment with other MS DMTs at screening

2:1 Randomisation[#]



*Patients received methylprednisolone prior to each ocrelizumab infusion or placebo infusion.

†The blinded treatment period may be extended until database lock.

#2:1 randomisation stratified by age (≤ 45 vs >45) and region (US vs ROW).

‡Continued monitoring occurs if B cells are not repleted.

SAFETY FOLLOW-UP
 ≥ 48 weeks from date of last infusion
 B-CELL MONITORING[‡]

Therapieentscheid

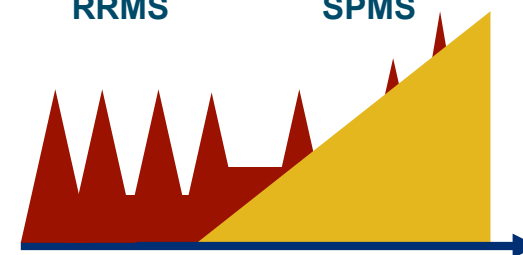
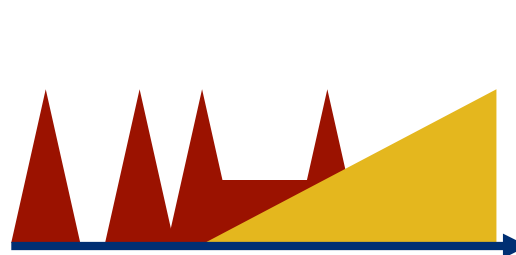
Basistherapie

Eskalationstherapie

	Interferon-beta Präparate Avonex®, Betaferon®, Plegridy®, Rebif®	Copaxone®	Gilenya®	Aubagio®	Tecfidera®	Lemtrada®	Tysabri®	Novantron®
Substanz	Interferon-β-1a, Interferon-β-1b PEG-Interferon-β-1a	Glatiramer acetate	Fingolimod	Teriflunomid	Dimethyl-Fumarat	Alemtuzumab	Natalizumab	Mitoxantron
Zulassung	1993 - 2015	1996 1999 (CH)	02/2011	11/2013	08/2014	12/2014	2007 (CH)	2002
Dosierung	30 µg/6 MIU, 44 µg/12 MIU, 125µg/0.5ml, 250 µg/8 MIU	20 mg	0.5 mg	14 mg	240mg	12mg	300 mg	12 mg/m ²
Anwendung	sc, im	sc	oral	oral	oral	iv	iv	iv
Frequenz	jeden 2. Tag, 3x/Woche, 1x/Woche, 2x/ Monat	täglich	1x/Tag	1x/Tag	2x/Tag	1x/Jahr	1x/Monat	2-6x/Jahr
Indikation	CIS, RRMS, SPMS	CIS RRMS	RRMS	RRMS	RRMS	RRMS*	RRMS**	RRMS** SPMS**

***Aktive MS**

****Hochaktive MS**
RRMS SPMS



Therapieentscheid: Faktoren

- Indikation (CIS, RRMS, SPMS, PPMS)
- Wirksamkeit
- Nebenwirkungen
- Verträglichkeit
- Sicherheit
- Applikationsart
- Komorbiditäten
- Zusätzliche Medikamenteneinnahme
- „Lifestyle“
-