



UniversitätsKlinikum Heidelberg

IMMUNTHERAPIE 2017 JETZT AUCH BEI CHRONISCHER MS?

Brigitte Wildemann, Neurologische Klinik
Universitätsklinikum Heidelberg

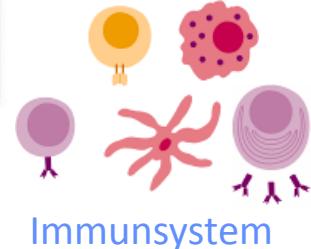
MS Therapie

H. Houston Merritt

„The surest way to lose a reputation in neurology is to advocate a treatment for multiple sclerosis“



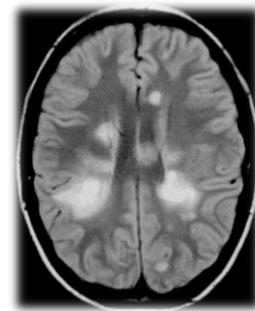
Gene



Immunsystem



Umweltfaktoren



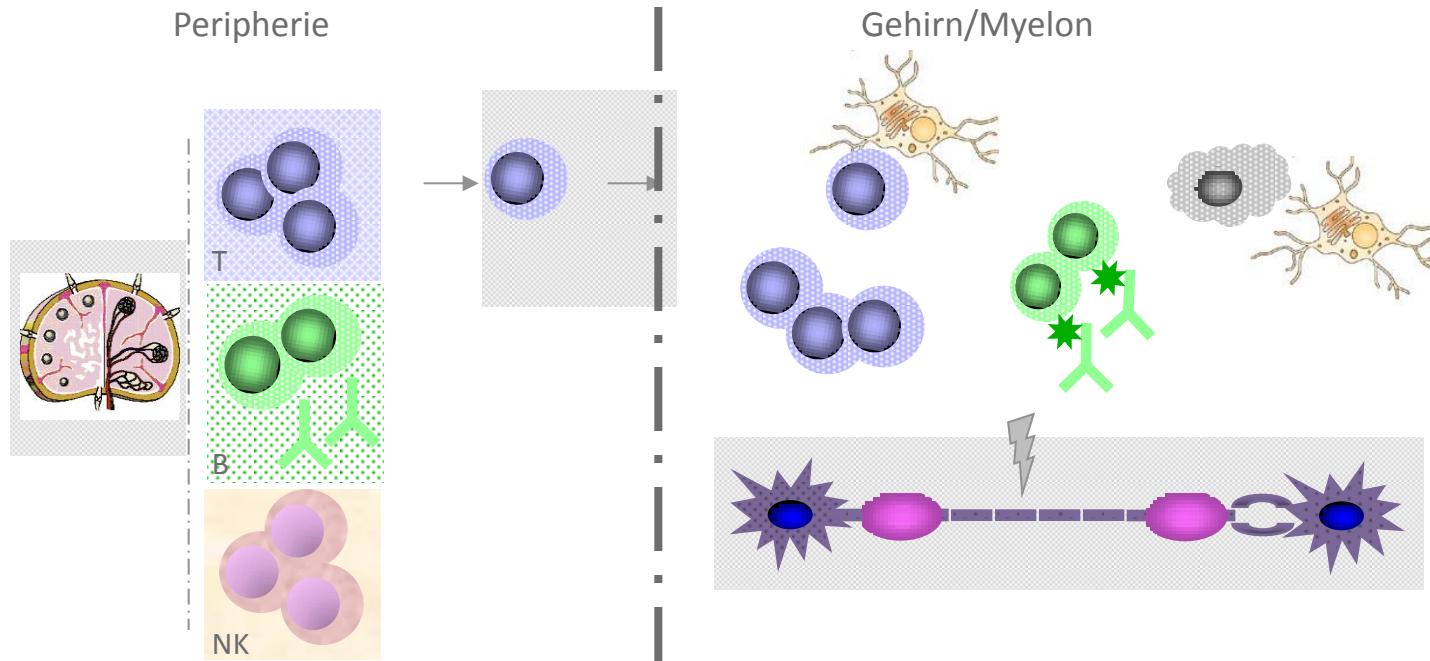
heute

aktuell: 11 zugelassene Substanzklassen

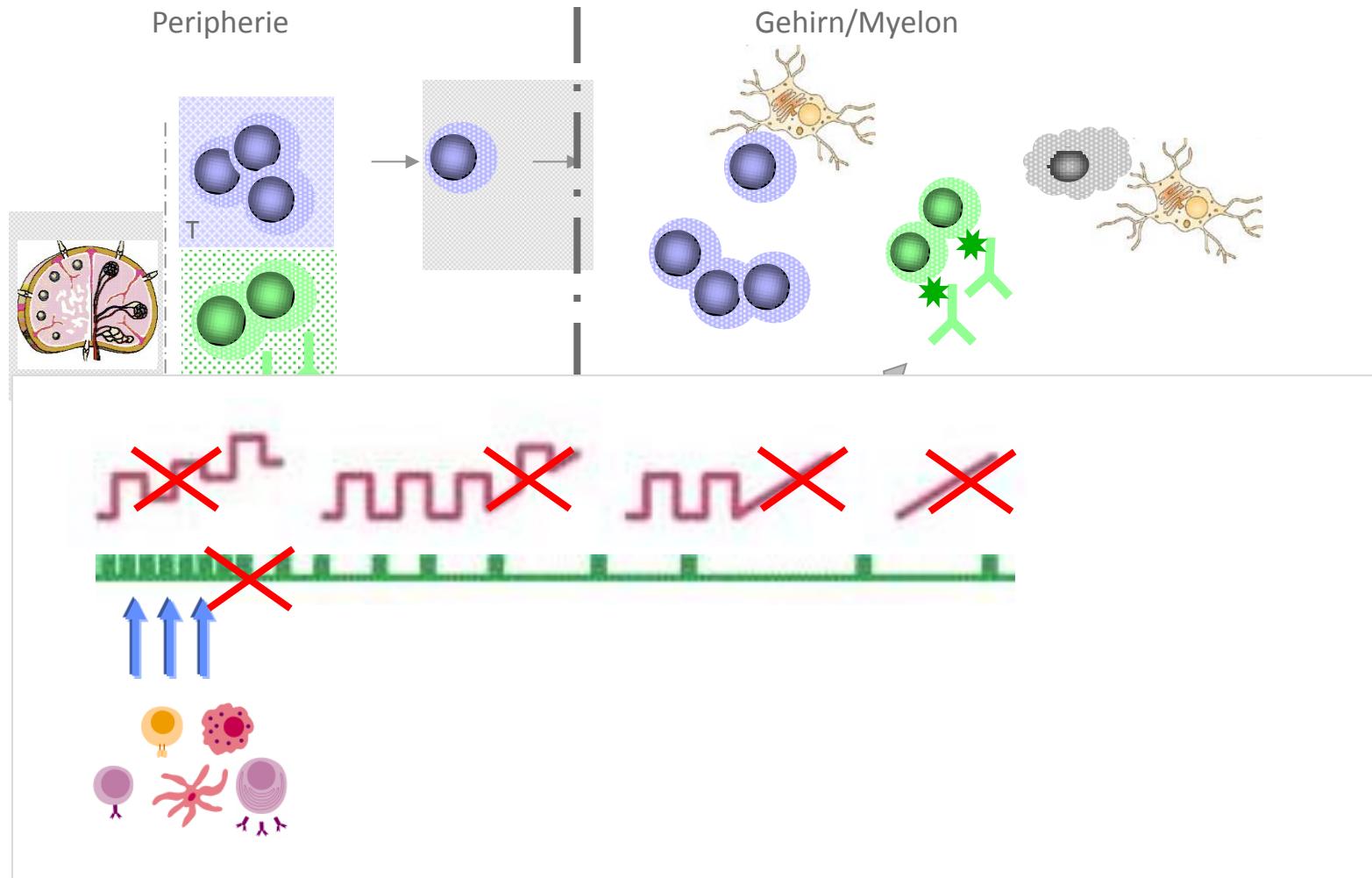
2017: mindestens 2 neue Zulassungen zu erwarten

> 800 Studien

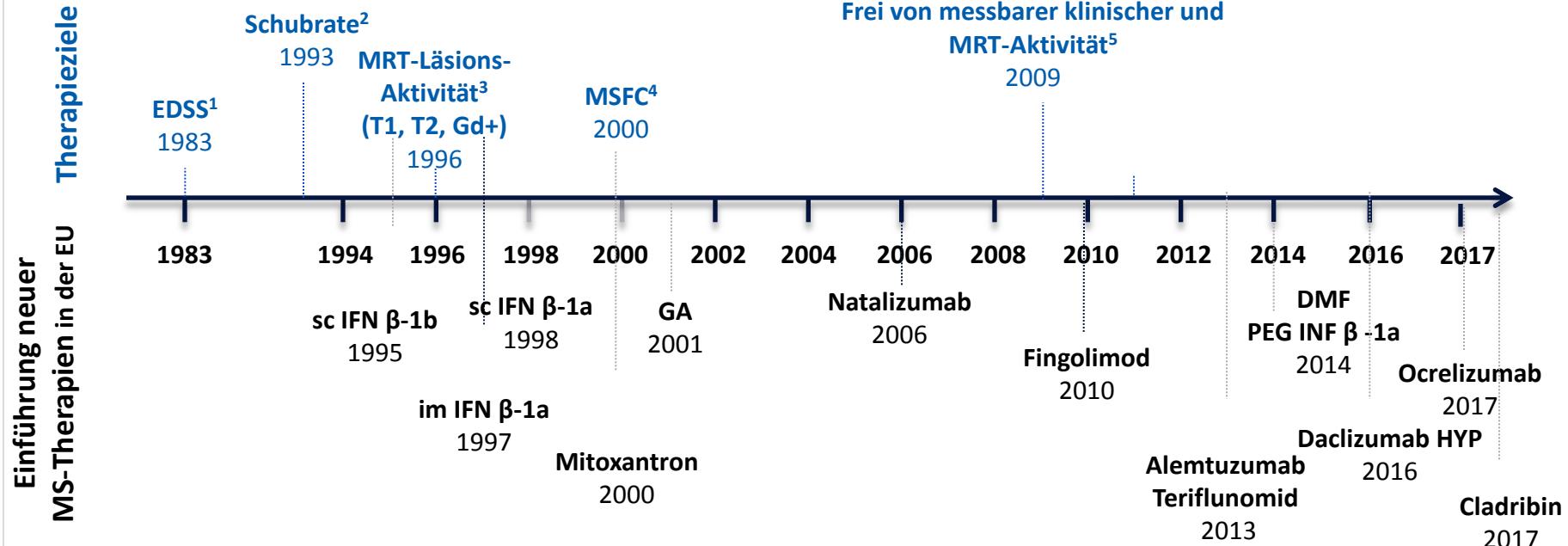
Zielstrukturen



Zielstrukturen



MS Therapeutika



11 Substanzklassen
14 Präparate

MS Therapeutika



injizierbar

Interferon-beta

Avonex®, Rebif®, Plegridy®

Betaferon®, Extavia®

Glatirameracetat

Copaxone®

oral

Fingolimod / Siponimod

Gilenya®

Teriflunomid

Aubagio®

Dimethylfumarat

Tecfidera®

Cladribin

Mavenclad®

Azathioprin

Imurek®

monoklonale Ak / i.v.

Natalizumab

Tysabri®

Alemtuzumab

Lemtrada®

Daclizumab

Zinbryta®

Ocrelizumab

Ocrevus®

Mitoxantron

Ralenova®

MS Therapeutika

Einführung neuer
MS-Therapien in der EU

injizierbar

Interferon-beta

Avonex®, Rebif®, Plegridy®

Betaferon®, Extavia®

Glatirameracetat

Copaxone®

oral

Fingolimod / **SIPONIMOD**

Gilenya®

Teriflunomid

Aubagio®

Dimethylfumarat

Tecfidera®

CLADRBIN

(Mavenclad®)

Azathioprin

Imurek®

monoklonale Ak / i.v.

Natalizumab

Tysabri®

Alemtuzumab

Lemtrada®

Daclizumab

Zinbryta®

OCRELIZUMAB

Ocrevus®

Mitoxantron

Ralenova®

injizierbar

Interferon-beta

Avonex®, Rebif®, Plegridy®
Betaferon®, Extavia®

Glatirameracetat

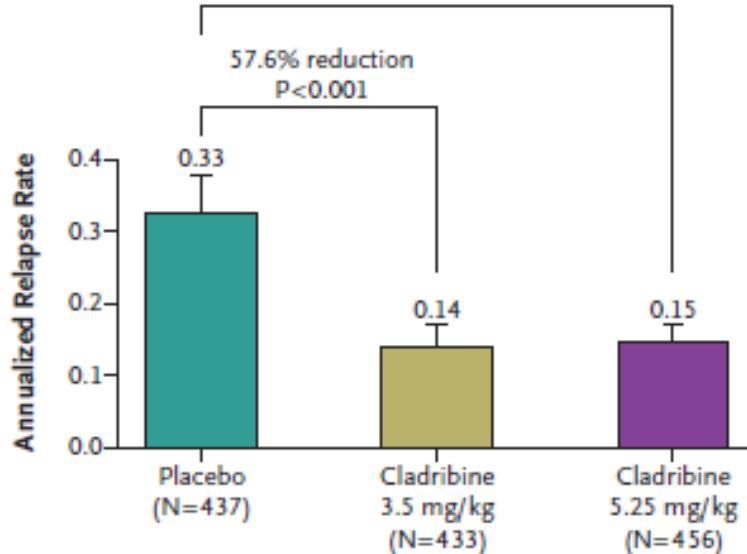
Copaxone®

MS Therapeu

CLADRBIN bei RRMS

CLARITY

54.5% reduction
 $P < 0.001$



CLADRBIN
(Mavenclad®)

Azathioprin
Imurek®

OCRELIZUMAB
Ocrevus®

Mitoxantron
Ralenova®

Ak / i.v.

MS Therapeutika

Einführung neuer
MS-Therapien in der EU

injizierbar

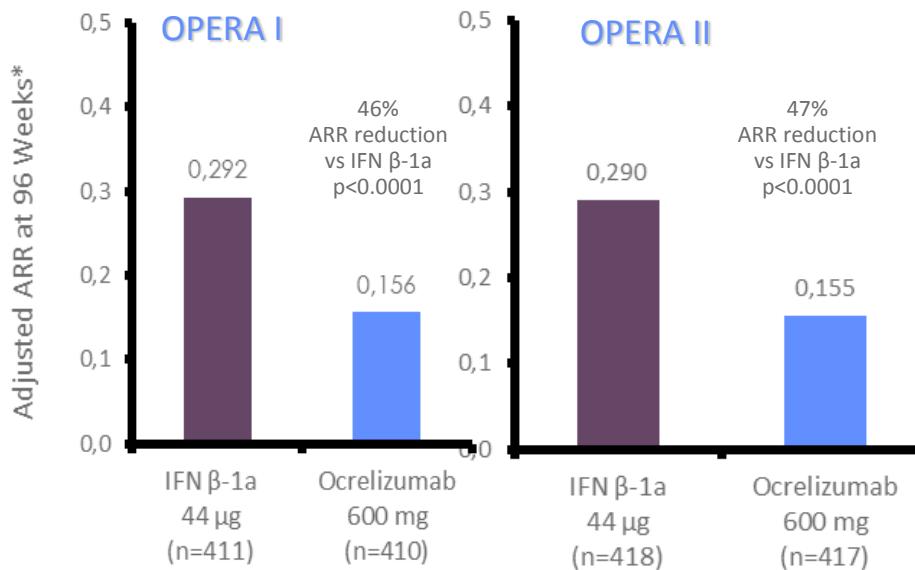
Interferon-beta

Avonex®, Rebif®, Plegridy®
Betaferon®, Extavia®

Glatirameracetat

Copaxone®

OCRELIZUMAB bei RRMS



CLADRBIN (Mavenclad®)

Azathioprin
Imurek®

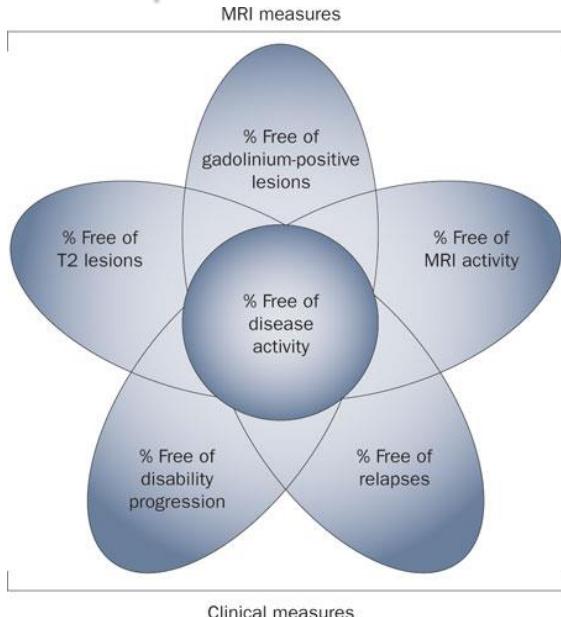
OCRELIZUMAB Ocrevus®

Mitoxantron
Ralenova®

MS Therapeutika

injizierbar

Therapieziel: NEDA



no evidence of disease activity

oral

Fingolimod / **SIPONIMOD**
Gilenya®

Teriflunomid
Aubagio®

Dimethylfumarat
Tecfidera®

CLADRIBIN
(Mavenclad®)

Azathioprin
Imurek®

monoklonale Ak / i.v.

Natalizumab
Tysabri®

Alemtuzumab
Lemtrada®

Daclizumab
Zinbryta®

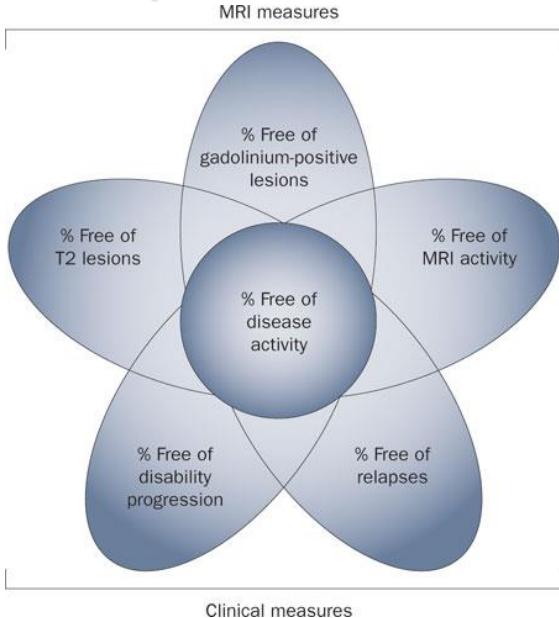
OCRELIZUMAB
Ocrevus®

Mitoxantron
Ralenova®

MS Therapeutika

injizierbar

Therapieziel: NEDA



no evidence of disease activity

oral

Nutzen/Risiko-Abwägung

monoklonale Ak / i.v.

Krankheitsaktivität

Sicherheit

Wirksamkeit

PML

NAT >> FIN, DMF

n = 714

n = 9

n = 4

MS Therapeutika



UniversitätsKlinikum Heidelberg

injizierbar

Therapieziel: NEDA

MRI measures

The diagram consists of six overlapping circles arranged in a hexagonal pattern. The circles represent different measures: % Free of T2 lesions, % Free of gadolinium-positive lesions, % Free of MRI activity, % Free of relapses, % Free of disability progression, and % Free of disease activity. The central area where all circles overlap is shaded dark blue and labeled '% Free of disease activity'.

Clinical measures

no evidence of disease activity

		RRMS ¹		SPMS ¹	
		1. Wahl		2. Wahl	
		CIS ¹		mit aufgesetzten Schüben	
Indikation		(Hoch-) aktive Verlaufsf orm			ohne aufgesetzte Schübe
Verlaufsmodifizierende Therapie		Milde / moderate Verlaufsf orm	- Glatirameracetat - Interferon- β 1a im - Interferon- β 1a sc - Interferon- β 1b sc		
Schubtherapie		2. Wahl		- Interferon- β 1a sc - Interferon- β 1b sc - Mitoxantron (- Cyclophosphamid) ²	- Mitoxantron (- Cyclophosphamid) ²
		1. Wahl			
1. Wahl					
- Alemtuzumab - Fingolimod - Natalizumab - Daclizumab - Ocrelizumab - Cladribin					
2. Wahl					
- Dimethylfumarat - Glatirameracetat - Interferon-β 1a im - Interferon-β 1a sc - Interferon-β 1b sc - PEG- IFN-β 1a sc - Teriflunomid (- Azathioprin) ³ (- IVIg) ³					

Progredientie MS

Formen der progredienten MS



sekundär chronisch

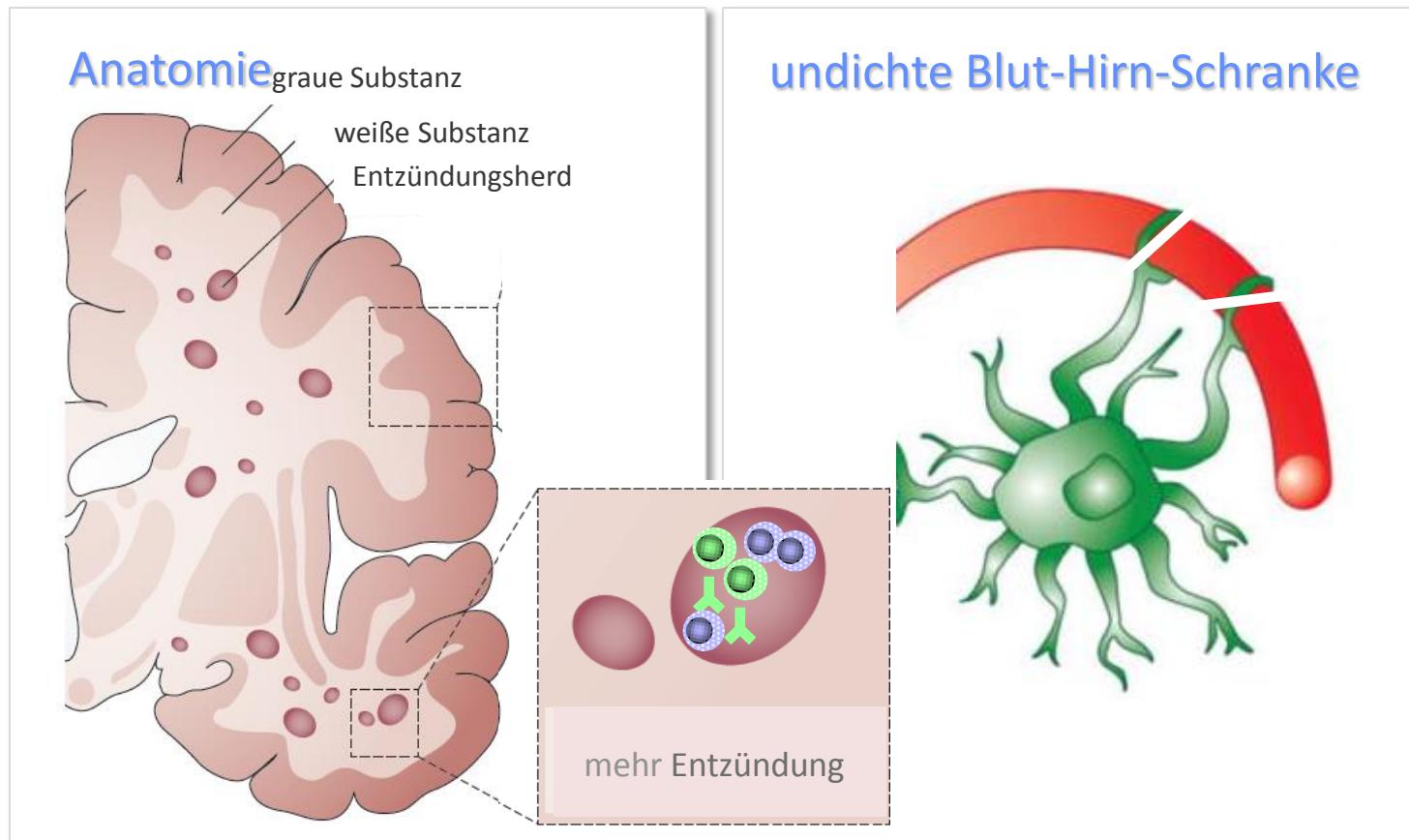
>>

primär chronisch

Ursachen?

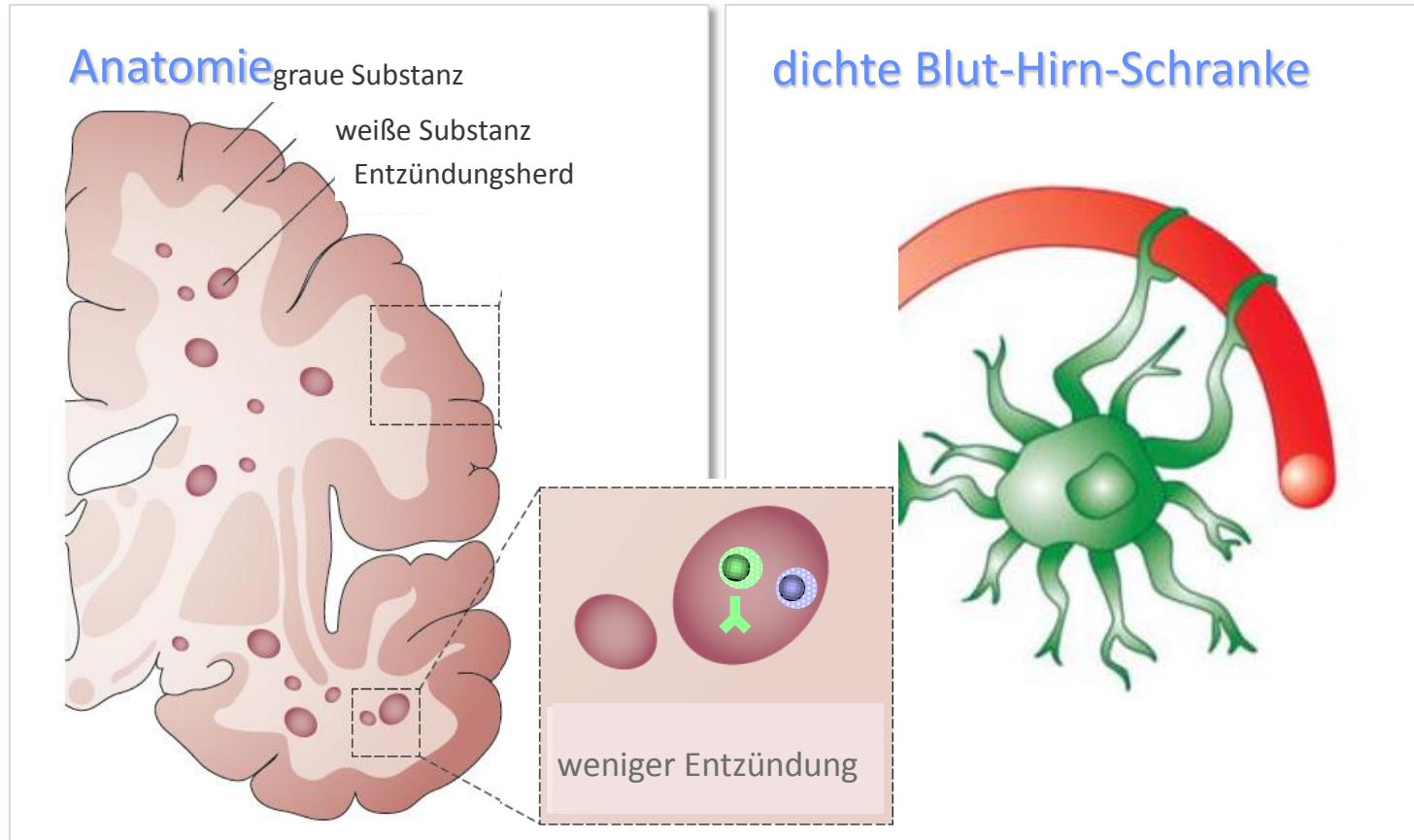
Progrediente vs schubförmige MS

schubförmige MS



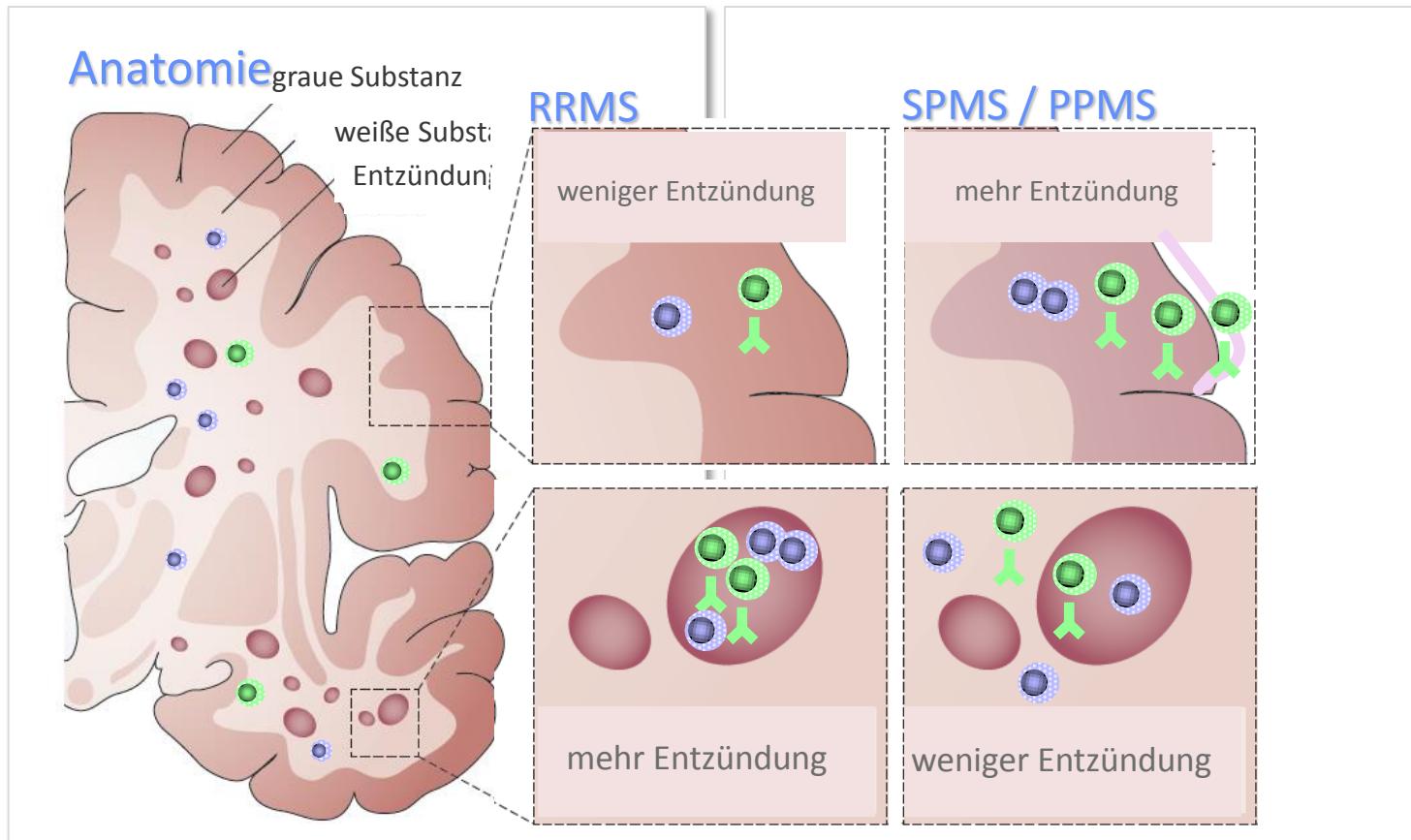
Progrediente vs schubförmige MS

SPMS / PPMS



Progrediente vs schubförmige MS

RRMS versus SPMS / PPMS



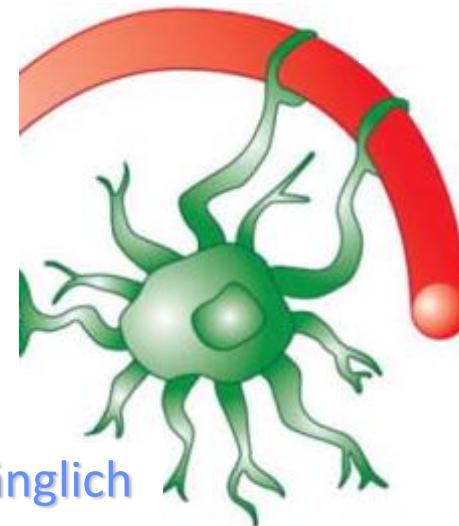
Progrediente MS

SPMS / PPMS

Entzündung

- versteckt hinter intakter BHS
- diffus in der/n
- grauen Substanz und
- weißen Substanz
- Hirnhäuten

dichte Blut-Hirn-Schranke



für Medikamente schwer zugänglich

Therapie der progredienten MS



Aktuell

Studien

- 18 klinische Studien mit
- anti-entzündlichen Substanzen
- 8500 Patienten

PPMS

- keine Medikamente

SPMS

- 3 (4) Medikamente

Therapie der progredienten MS

Aktuell

Indikation	CIS ¹		RRMS ¹		SPMS¹
	(Hoch-) aktive Verlaufsform	Milde/moderate Verlaufsform	1. Wahl	2. Wahl	
Verlaufsmodifizierende Therapie		<ul style="list-style-type: none"> - Glatirameracetat - Interferon-β 1a im - Interferon-β 1a sc - Interferon-β 1b sc 	1. Wahl <ul style="list-style-type: none"> - Alemtuzumab - Fingolimod - Natalizumab - Daclizumab 2. Wahl <ul style="list-style-type: none"> - Mitoxantron (- Cyclophosphamid) 		<i>mit aufgesetzten Schüben</i> <ul style="list-style-type: none"> - Interferon-β 1a sc - Interferon-β 1b sc - Mitoxantron (- Cyclophosphamid)²
Schub-therapie			2. Wahl <ul style="list-style-type: none"> - Plasmaseparation 1. Wahl <ul style="list-style-type: none"> - Methylprednisolon 		<i>ohne aufgesetzte Schübe</i> <ul style="list-style-type: none"> - Mitoxantron (- Cyclophosphamid)²

Studien bei progredienter MS

OLYMPUS (Rituximab vs Plazebo)

439 Patienten mit PPMS

- 2 x 1000 mg Rituximab
- alle 6 Monate (4x)

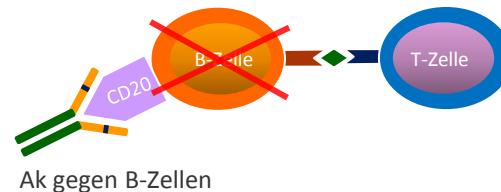
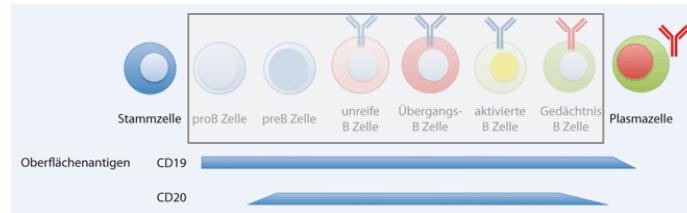
Frage

- Effekt auf neurol. Behinderung
- nach 2 Jahren

negativ

Rituximab (mAk)

- bindet und zerstört
- B-Zellen



Studien bei progredienter MS

OLYMPUS (Rituximab vs Plazebo)

439 Patienten mit PPMS

- 2 x 1000 mg Rituximab
- alle 6 Monate (4x)

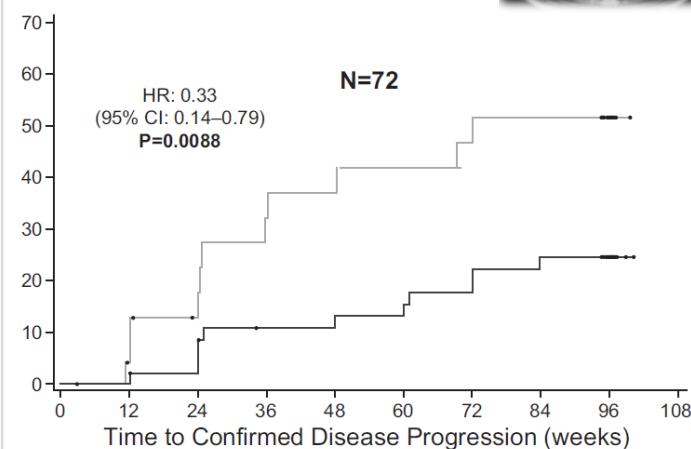
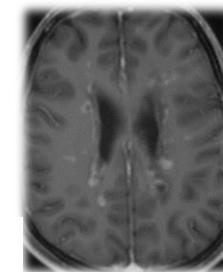
Frage

- Effekt auf neurol. Behinderung
- nach 2 Jahren

negativ

Subgruppe

- < 51 Jahre
- KM-anreichernde Herde



Studien bei progredienter MS

ORATORIO (Ocrelizumab vs Plazebo)

732 Patienten mit PPMS

-2 x 600 mg Ocrelizumab

-alle 6 Monate (mindestens 4x)

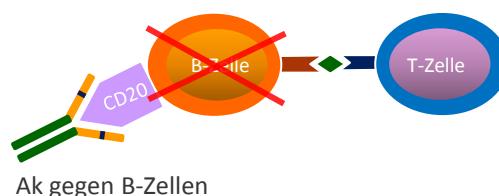
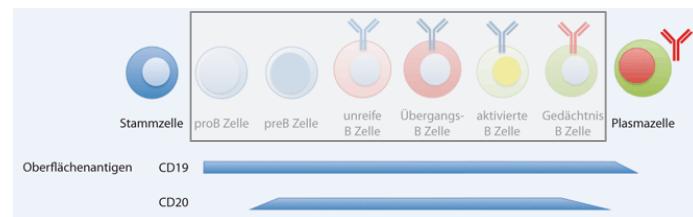
Frage

- Effekt auf neurol. Behinderung
- nach 2 Jahren

positiv

Ocrelizumab (mAk)

- bindet und zerstört
- B-Zellen



Studien bei progredienter MS

ORATORIO (Ocrelizumab vs Plazebo)

732 Patienten mit PPMS

-2 x 600 mg Ocrelizumab

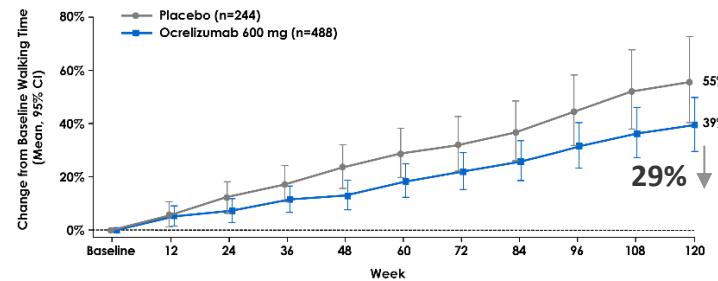
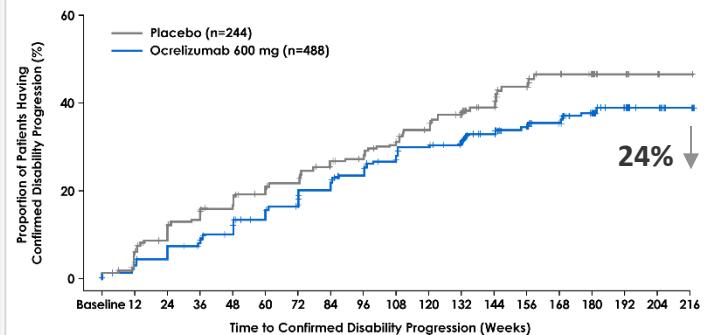
-alle 6 Monate (mindestens 4x)

Frage

- Effekt auf neurol. Behinderung
- nach 2 Jahren

positiv

Ergebnisse



Studien bei progredienter MS

ORATORIO (Ocrelizumab vs Plazebo)

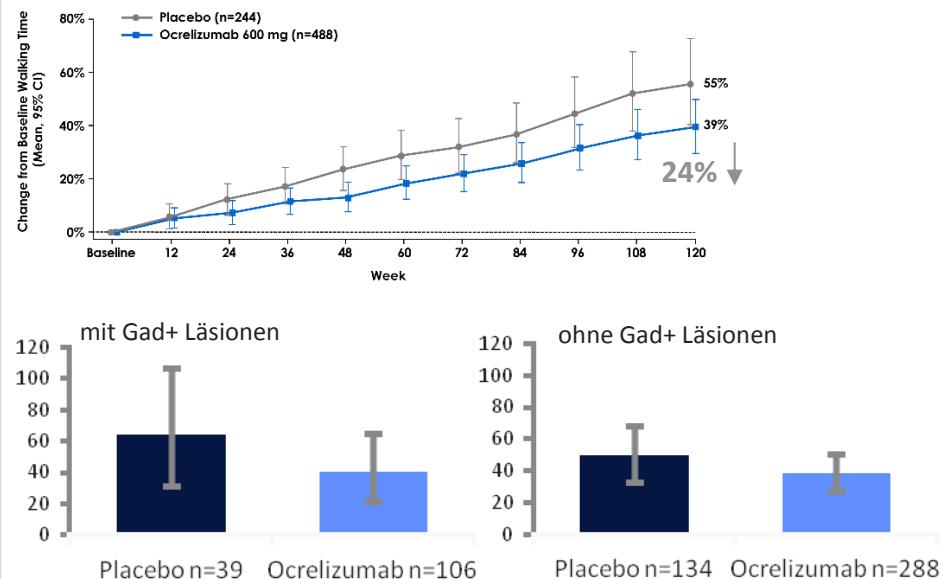
MRT (O: 488 / P: 244 Patienten)

- Gad+ Läsionen (O: 25,5% / P: 24,7%)
- Gad+ Läsionen, n (O: 1.2 / P: 0.6)
- T_2 -Läsionslast vergleichbar
- Hirnvolumen vergleichbar

vergleichbar positive Effekte

- V. d. Gehgeschwindigkeit
- V. d. T_2 -Läsionsvolumens
- V. d. Hirnvolumens

Ergebnisse



Studien bei progredienter MS



ORATORIO (Ocrelizumab vs Plazebo)

732 Patienten mit PPMS

- 2 x 600 mg Ocrelizumab
- alle 6 Monate (mindestens 4x)

Frage

- Effekt auf neurol. Behinderung
- nach 2 Jahren

Zulassung

- USA: 03/2017 (RRMS u. PPMS)
- Europa: erwartet für 09/17

Sicherheit

- Infusionsreaktionen**
39,9% (O) vs 25,5% (P)
- Atemwegsinfektionen**
10,9% (O) vs 5,9% (P)
- Herpesvirus-Infektionen**
4,7% (O) va 3,3 (P)
- bösartige Tumore**
2.3% (O) vs 0.8% (P)
- Todesfälle**
0.8% (4, O) vs 0,4% (1, P)

Studien bei progredienter MS

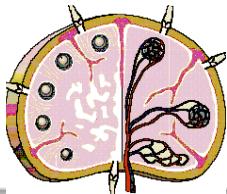
INFORMS (Fingolimod vs Plazebo)

Fingolimod

- zugelassen bei RRMS

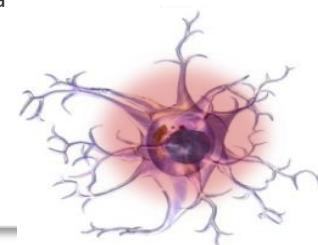
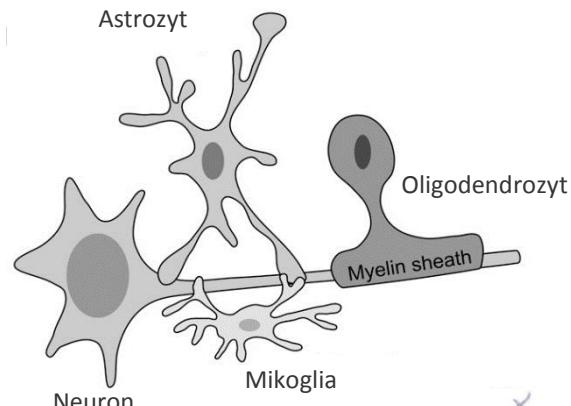
anti-entzündlich

- durch Effekte am
- Lymphknoten



Fingolimod (Gilenya®)

- überwindet BHS
- schützt im Tierexp. vor entz. Schädigung



Studien bei progredienter MS

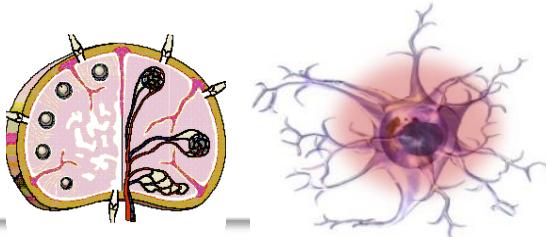
INFORMS (Fingolimod vs Plazebo)

Fingolimod

- zugelassen bei RRMS

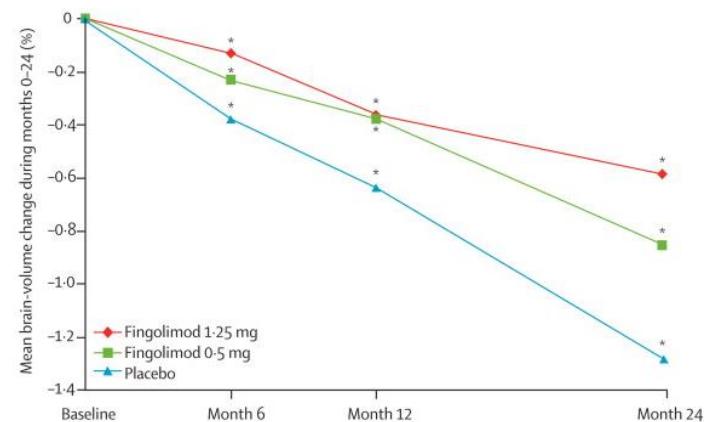
anti-entzündlich

- durch Effekte am
- Lymphknoten



Fingolimod bei RRMS

- positiver Effekt auf
- Hirnvolumenminderung



Studien bei progredienter MS

INFORMS (Fingolimod vs Plazebo)

970 Patienten mit PPMS

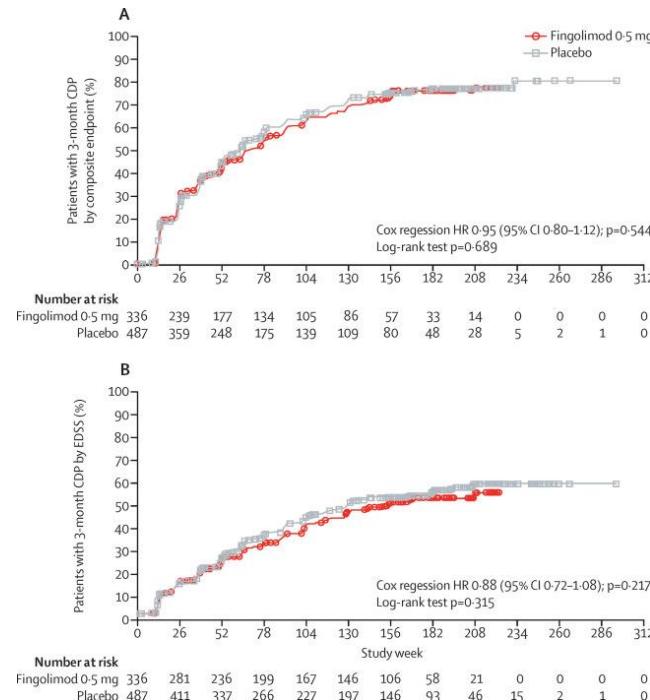
-Gilenya 0,5 mg oral/Tag

Frage

- Effekt auf neurol. Behinderung
- nach 3 Jahren

negativ

Ergebnisse



Studien bei progredienter MS

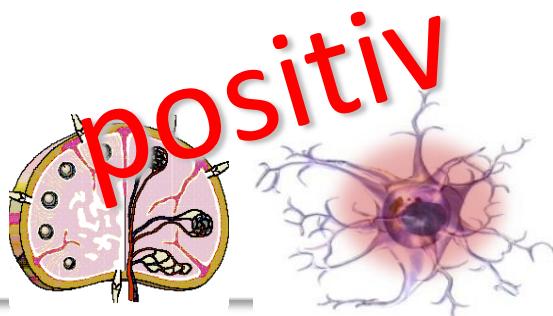
EXPAND (Siponimod vs Plazebo)

1530 Patienten mit SPMS

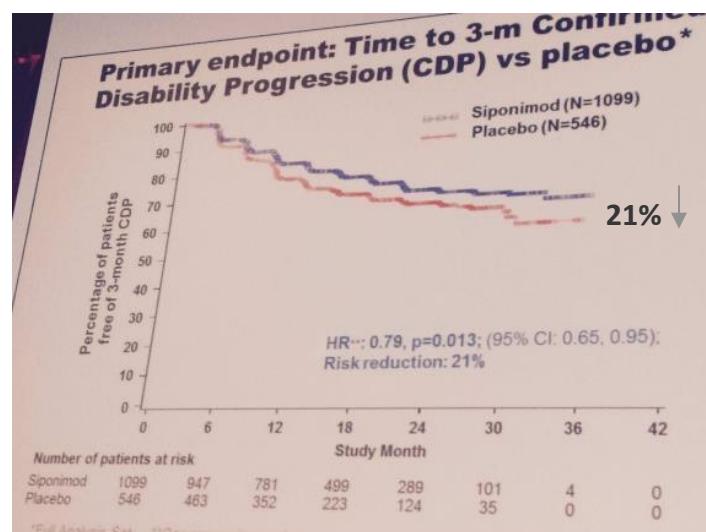
- Abkömmling von Fingolimod
- mit/ohne Schübe
- 2 mg oral/Tag

Frage

- Effekt auf neurol. Behinderung
- nach maximal 5 Jahren



Ergebnisse



- Erfolg vor allem bei
- jüngeren Patienten mit
- Krankheitsdauer < 10 J und
- geringem Behinderungsgrad

Studien bei progredienter MS

Neuroprotektiva / Neuroregeneration

Simvastatin vs Plazebo

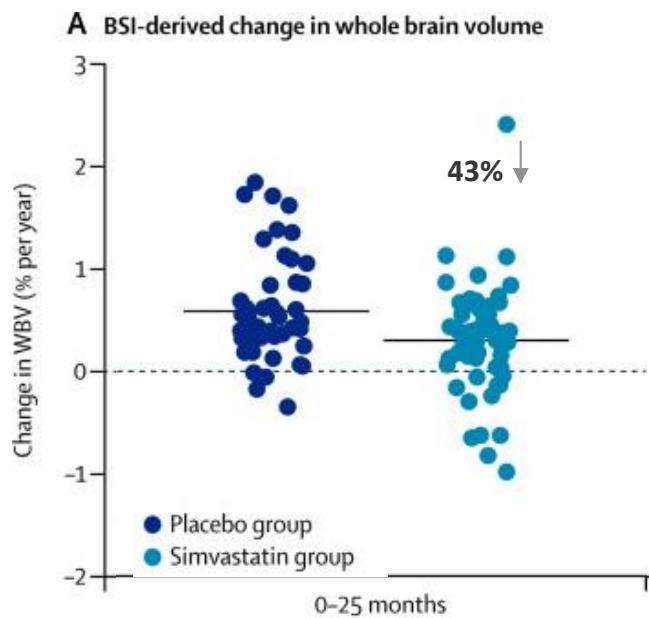
- 140 Patienten mit SPMS
- 80 mg oral/Tag

Frage

- Effekt auf Hirnvolumen
- nach 2 Jahren

positiv

Ergebnisse



Studien bei progredienter MS

Neuroprotektiva / Neuroregeneration

Biotin

- Vitamin B7
- Vitamin H
- Myelinsynthese/-reparatur

Vitamin B Präparate



→ enthalten meist kein Biotin

Studien bei progredienter MS

Neuroprotektiva / Neuroregeneration

MS-SPI (ohne rad. Aktivität)

- 154 Patienten mit SPMS o. PPMS
- MD1003 300 mg/d o. Plazebo
- 12 Monate (V: 103 / P: 51)
- 12 Monate (alle Verum)

Frage

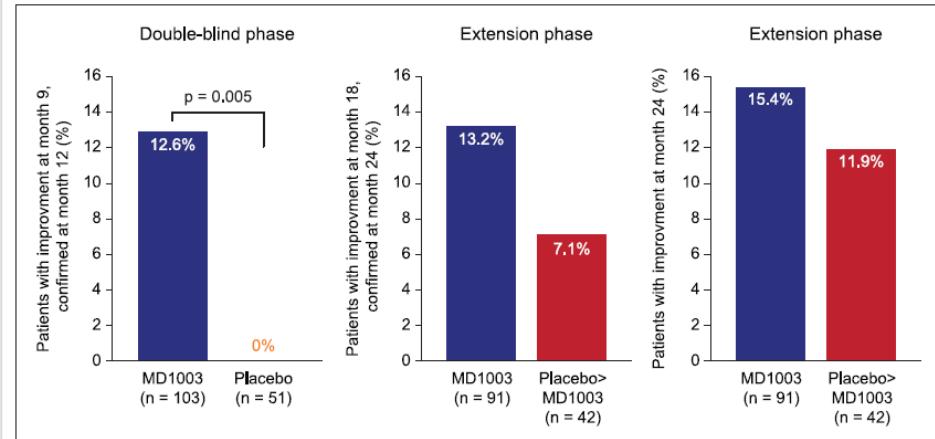
- Umkehr der Progredienz
- Anteil der Pat. mit Verbess.

EDSS

Gehgeschwindigkeit

positiv

Ergebnisse



derzeit Prüfung durch Zulassungsbehörden

Neues 2017



Wirksamkeit erwiesen
in großen Studien (Phase III), anti-entzündlich

Cladribin (RRMS)

Ocrelizumab (RRMS, PPMS)

Siponimod (SPMS)

in kleineren Studien (Phase II), neuroprotektiv

Simvastatin

Biotin

in Erprobung

mehrere Wirkstoffe

Aufwärtstrend

Effekte durch
Vitamin D
Rauchen
Körpergewicht
Schwangerschaft