

MS-Bewährte und neue Therapieoptionen

Dr. Thomas Klitsch

Facharzt für Neurologie und Psychiatrie

Vor dem Peterstor 2

36037 Fulda

Patientenvortrag zum GNO Gesundheitstag
22.08.09 Kongresshotel Esperanto

Die erste bekannte MS-Kranke

Lidwina von Schiedam (1380 -1433)

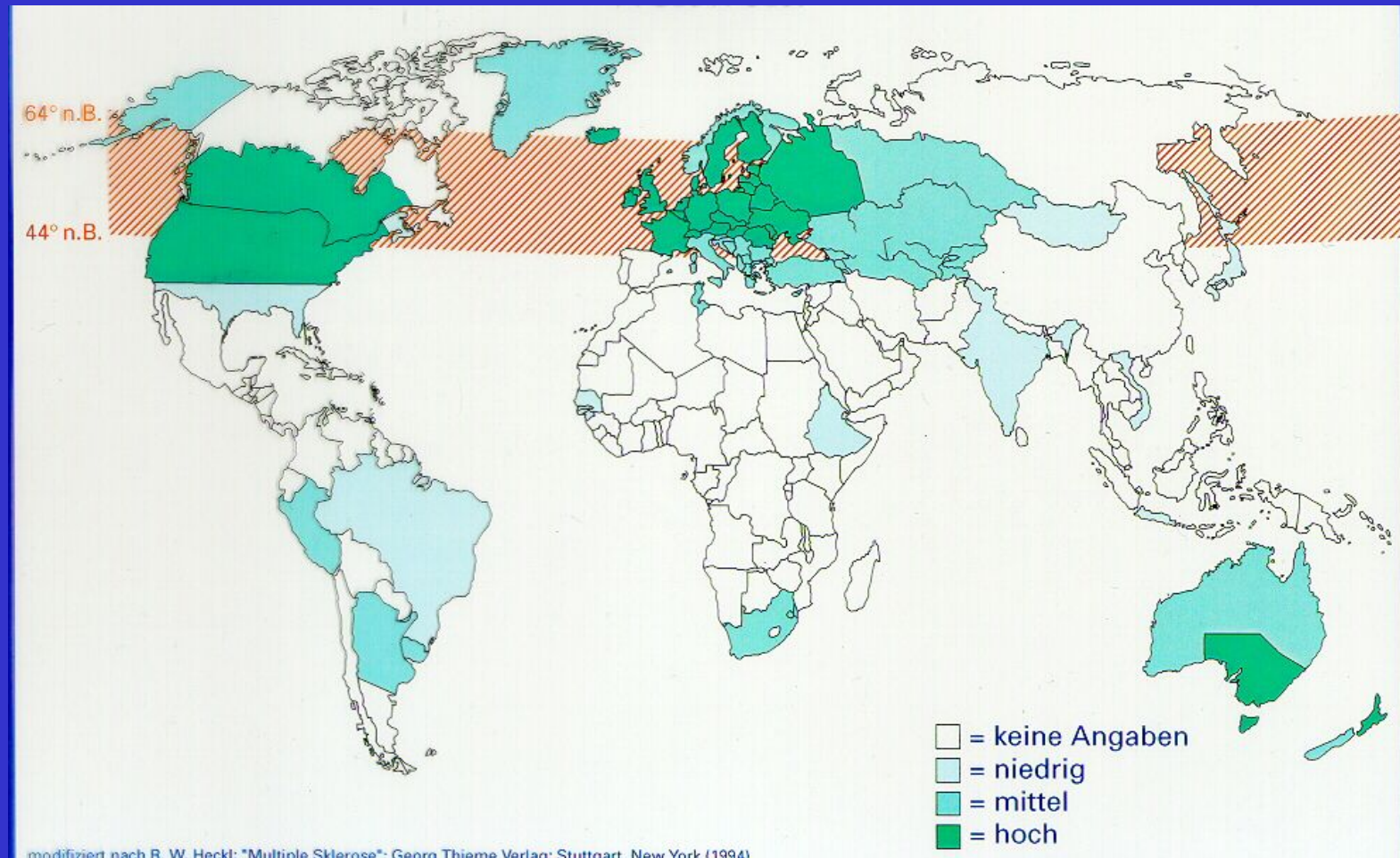


- mit 16 Jahren:
Sturz beim Schlittschuhlauf
 - mit 19 Jahren :
Beinlähmung, Sehstörungen
 - binnen 34 Jahren:
zunehmende Verschlechterung
 - Tod mit 53 Jahren
-

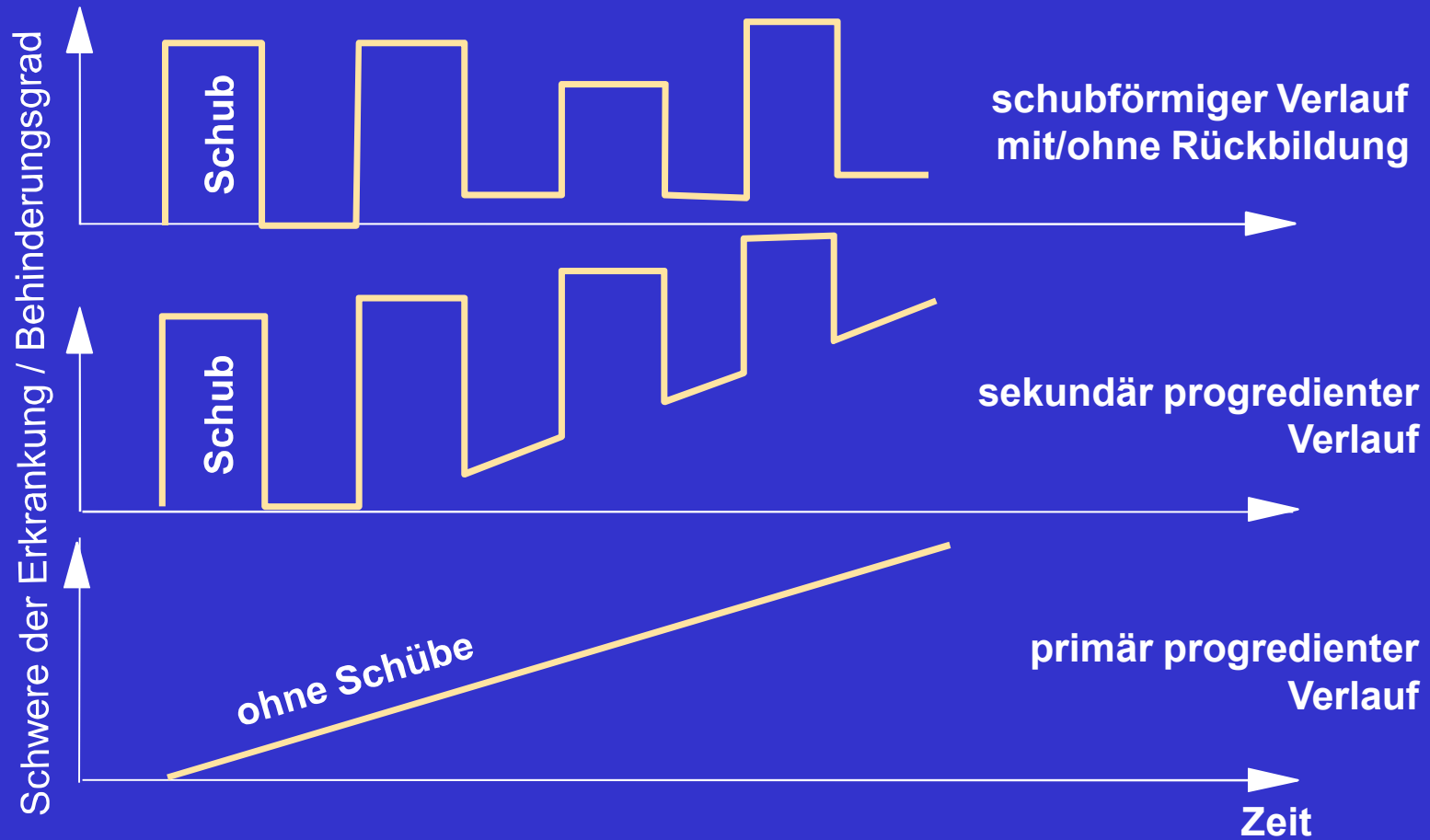
Merkmale der Multiplen Sklerose

- Frauen dreimal häufiger betroffen als Männer
 - Häufigste entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), d.h. von Gehirn und Rückenmark
 - Häufig erstes Auftreten in jungen Jahren
 - Die MS ist eine Autoimmunerkrankung
-

Verbreitung der MS

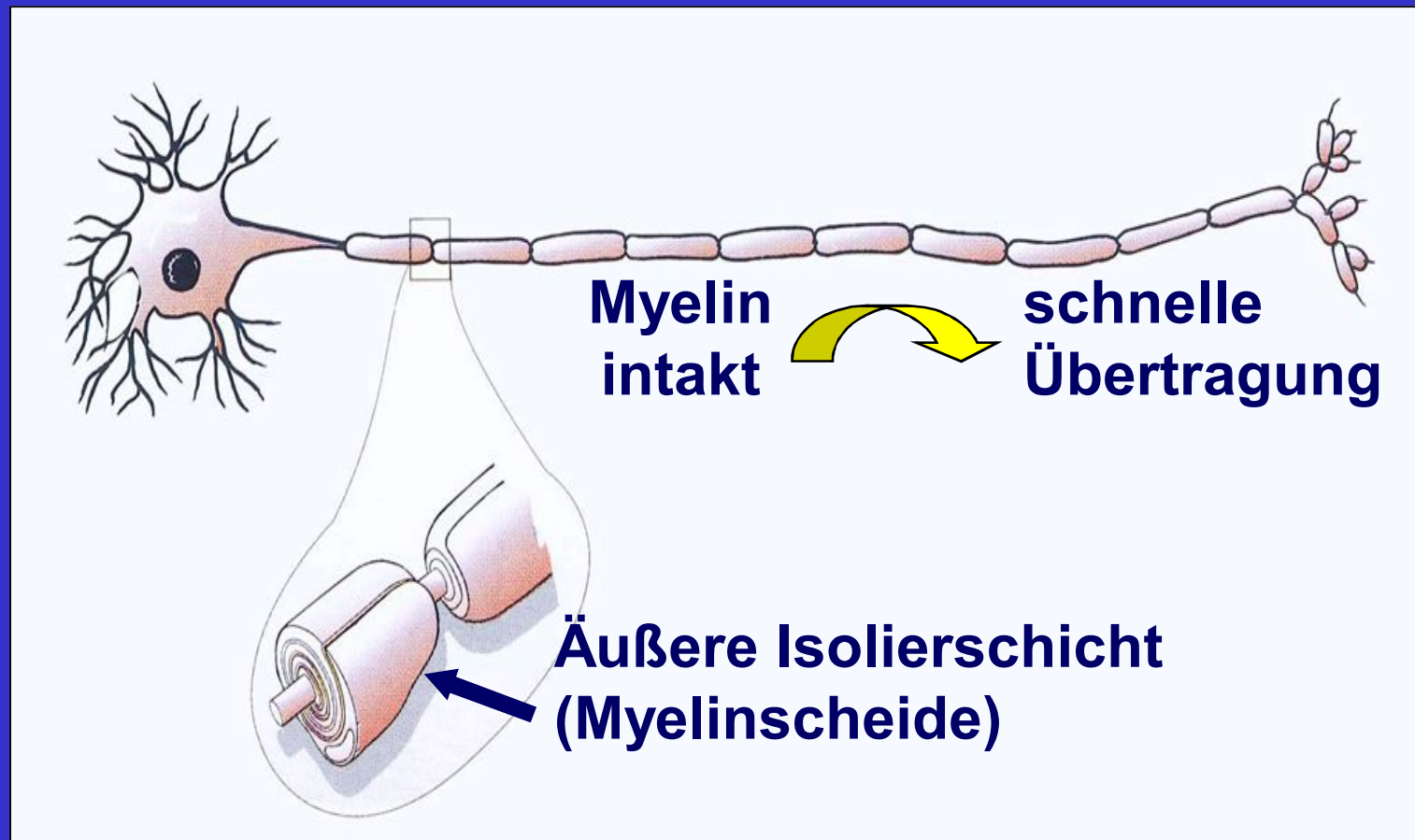


Verlaufsformen der MS



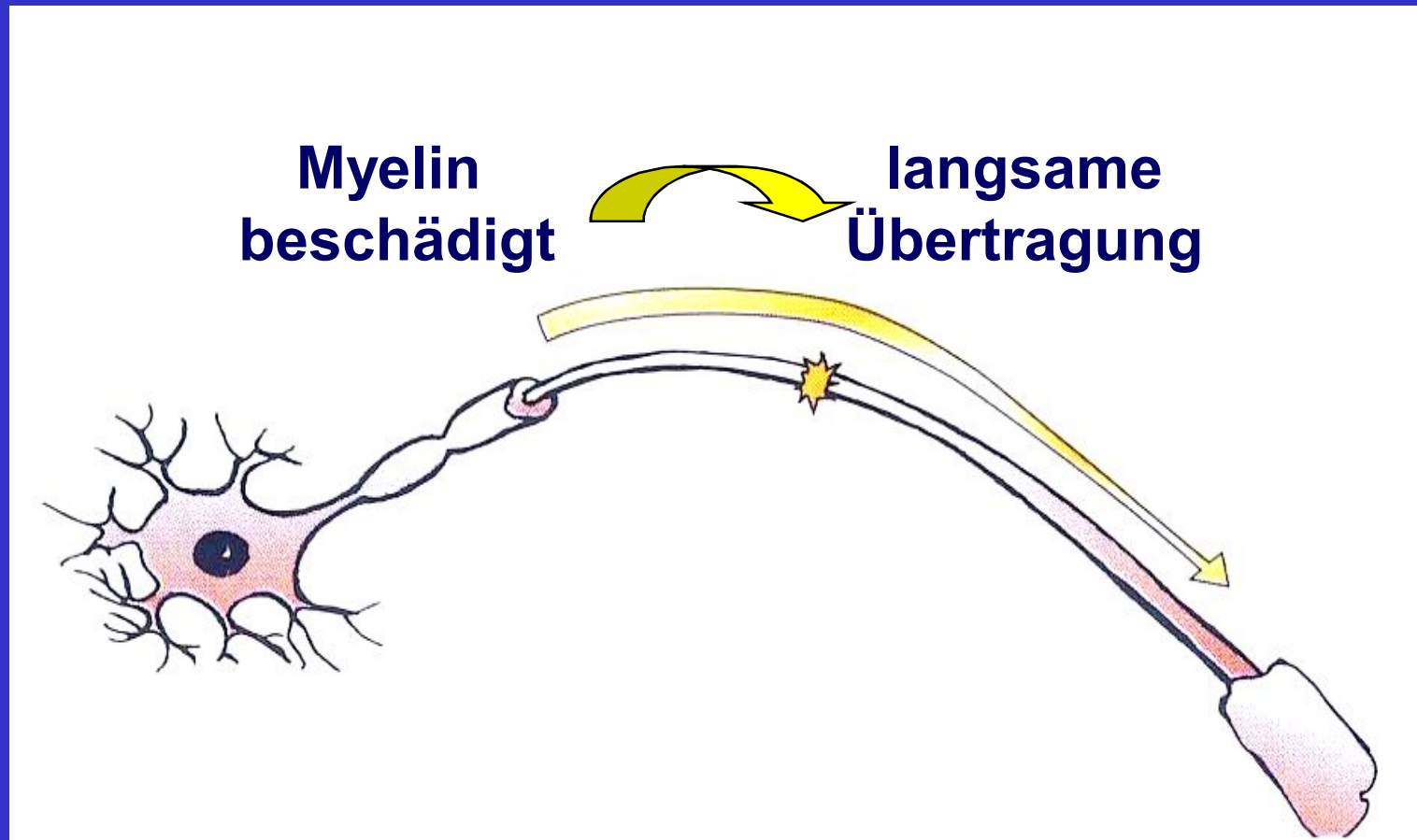
Was die MS am Nerven verändert

- Gesunder Nerv



Was die MS am Nerven verändert

- Kranker Nerv

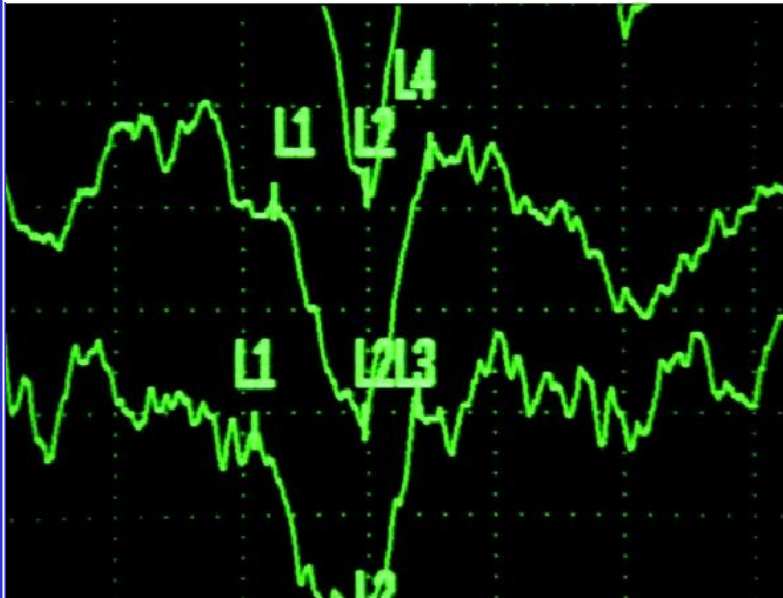


Symptome der MS

- Entzündung des Sehnerven:
 - häufig erstes Symptom bei jüngeren Patienten
„wie durch einen Schleier sehen“; Doppelbilder
 - Empfindungsstörungen:
 - Kribbeln; „Ameisenlaufen“
 - Beweglichkeitseinschränkung:
 - nachlassende Muskelkraft; Muskelverspannung;
Steifigkeit (Spastizität)
 - Störungen der Feinkoordination, der Blasen– oder Darmfunktion
-

Evozierte Potenziale

Die Untersuchung der evozierten Potenziale – auch als VEPs bezeichnet – misst die Zeit, die das Gehirn benötigt, um von den Sinnesorganen oder der Muskulatur kommende Informationen aufzunehmen und zu verarbeiten.



Die hochempfindlichen Elektroden am Kopf des Patienten weisen die elektrische Aktivität des Gehirnes, besser bekannt als Hirnströme, nach. Diese Untersuchung ist harmlos und verursacht keine Schmerzen.

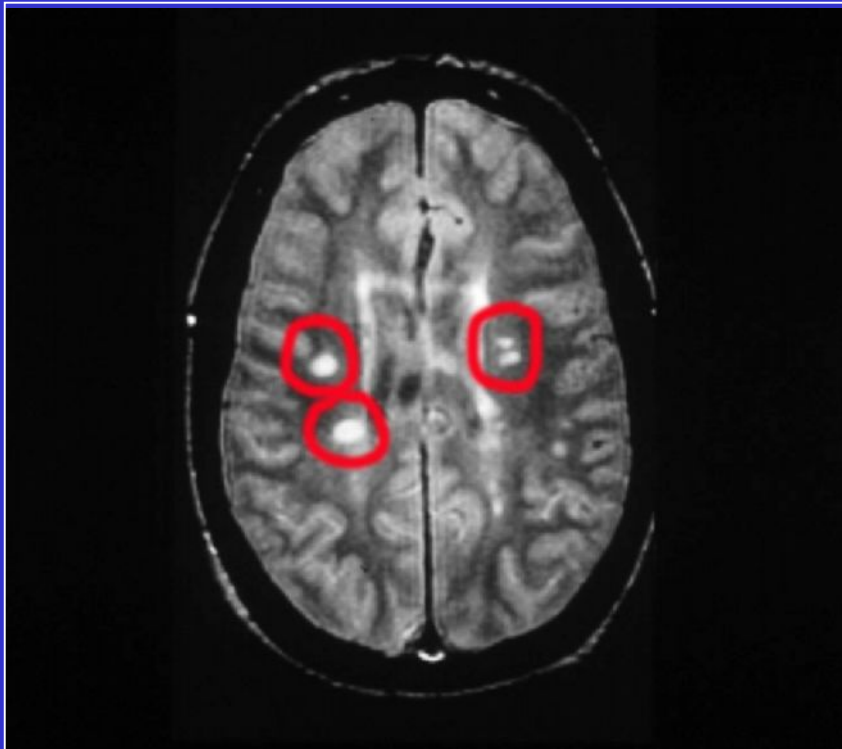
MRT–Untersuchung (I)

Die Magnetresonanztomographie – kurz MRT (bzw. MRI vom engl. Magnetic Resonance Imaging)– liefert detaillierte Bilder, die sogenannten Scans, von der Innenstruktur des Körpers



Die MRT bildet den Wassergehalt verschiedener Körpergewebe ab – erkrankte Gewebe enthalten z. B. oft mehr Wasser als gesunde Gewebe und lassen sich dadurch unterscheiden.

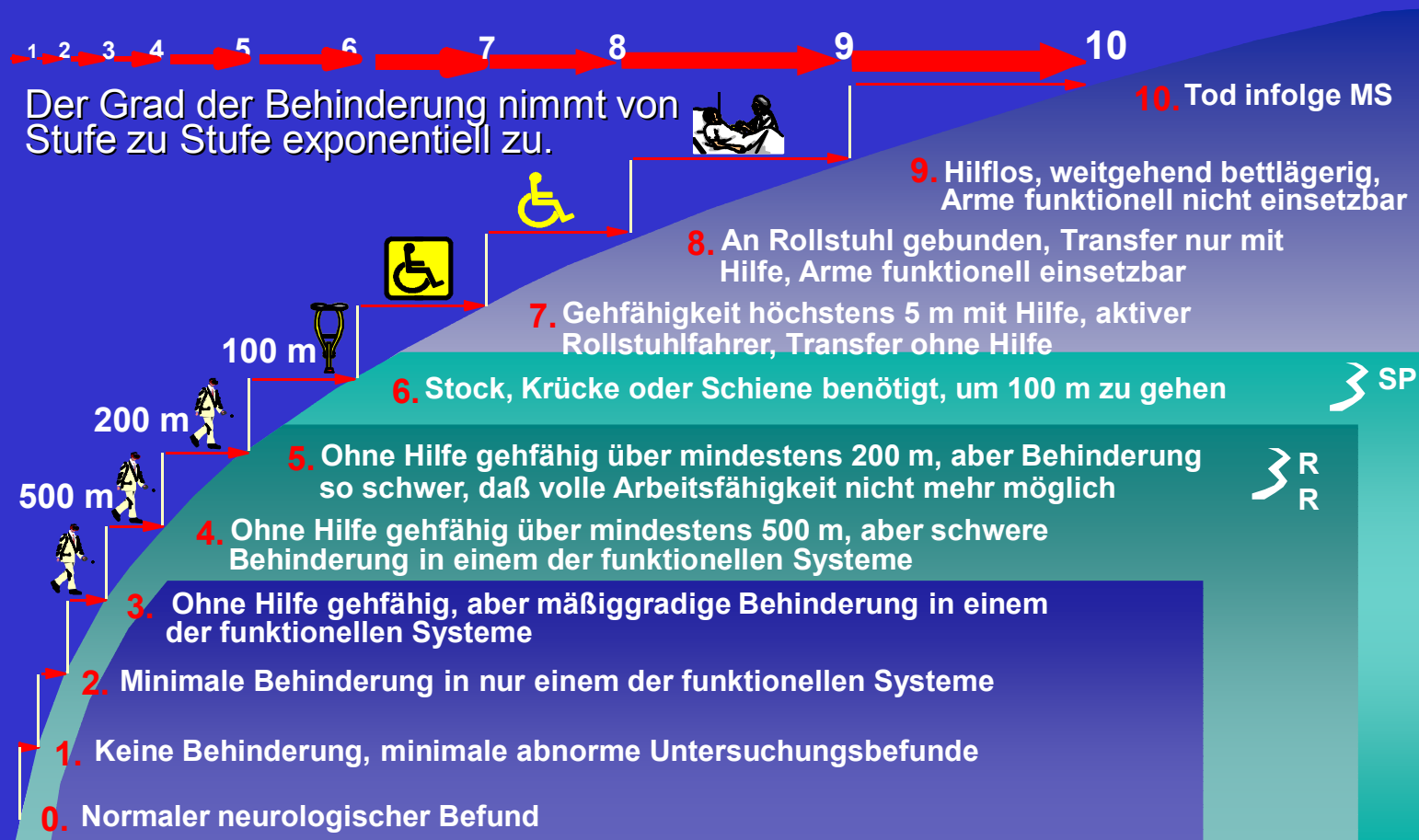
MRT–Untersuchung (II)



Der in der Abbildung gezeigte MRT-Scan ist ein horizontaler Schnitt durch das Gehirn und zeigt helle, weißliche, kreisförmige oder ovale Flecken (rot umrandet) von unterschiedlicher Größe. Diese Flecken, auch Läsionen genannt, treten typischerweise bei Multipler Sklerose (MS) auf. Das die Läsionen umgebende Gewebe erscheint völlig normal.

Behinderungsskala nach Kurtzke (EDSS = Expanded Disability Status Scale)

vereinfachte Darstellung



MS - eine Autoimmunerkrankung ?

- Den Angriff körpereigenen Gewebes durch das Immunsystem nennt man Autoimmunerkrankung
 - Bei der MS greift das Immunsystem Nerven an:
 - mehrere (multiple) Entzündungsherde mit
 - Vernarbung (Sklerose) im Gehirn + Rückenmark
 - Durch chronische Schädigung des Nervensystems:
 - > **Behinderungszunahme über die Zeit**
-

Prognostische Faktoren (I)

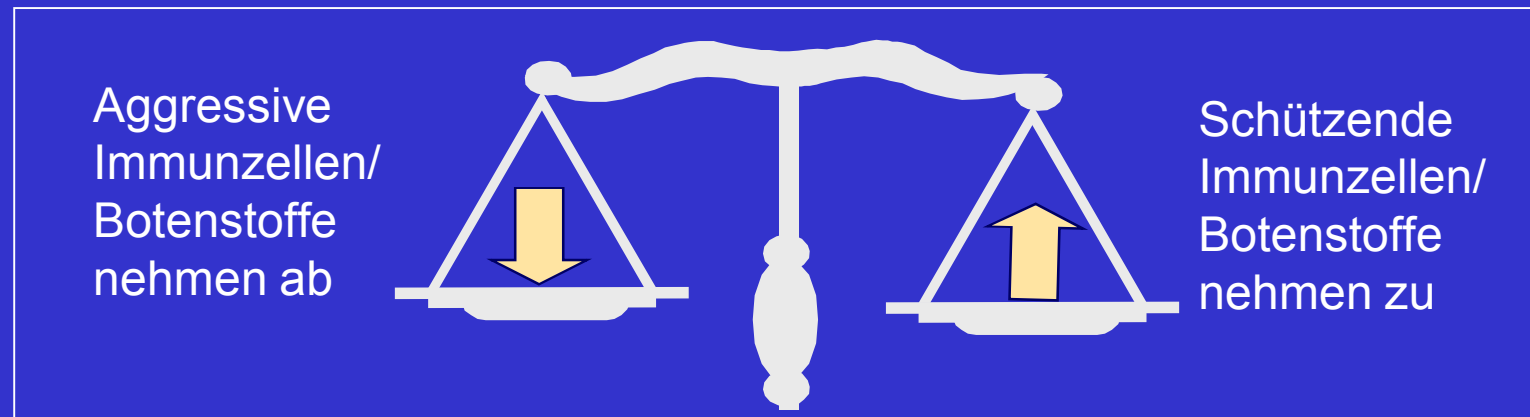
- Vorhersagbarkeit des MS–Verlaufes ist für den Einzelfall äußerst vage
- „Fünfjahresregel“ nach Kurtzke
 - Schnelle Zunahme der Behinderung in den ersten fünf Jahren: Hohe Wahrscheinlichkeit für ausgeprägte Behinderung (EDSS > 6.0) nach 15 Jahren
 - Geringe Behinderung (EDSS 0 – 2.0) nach fünf Jahren: 2/3 der Patienten sind über 15 Jahre stabil
- Vorliegen zerebellärer und/oder pyramidalen Ausfälle
 - > JA: bei 90% der Pat. Nach 15 Jahren schwere Behinderung
 - > NEIN: 80% nach 10 Jahren und 55% nach 15 Jahren stabil

Prognostische Faktoren (II)

- Abhängigkeit von der Schubrate
 - Je geringer die Schubrate, desto später wird EDSS 6.0 erreicht
- Eine günstigere Prognose haben Patienten mit
 - Alter zu Beginn unter 35 Jahren
 - monosymptomatischem Beginn
 - raschem Auftreten der Initialsymptome
 - prompter Rückbildung der Initialsymptome
 - Fehlen von zerebellären Ausfällen zu Beginn der Krankheit
 - minimalen pyramidalen und zerebellären Ausfällen in den ersten fünf Krankheitsjahren
 - Keine myeläre Beteiligung

Therapiemöglichkeiten bei MS

- Therapie im akuten Schub:
 - Glukokortikoide (Kortison)
- Basistherapie durch Immunmodulation:
 - z.B. Interferone oder Glatirameracetat



➔ Normalisierung des kranken Immunsystems

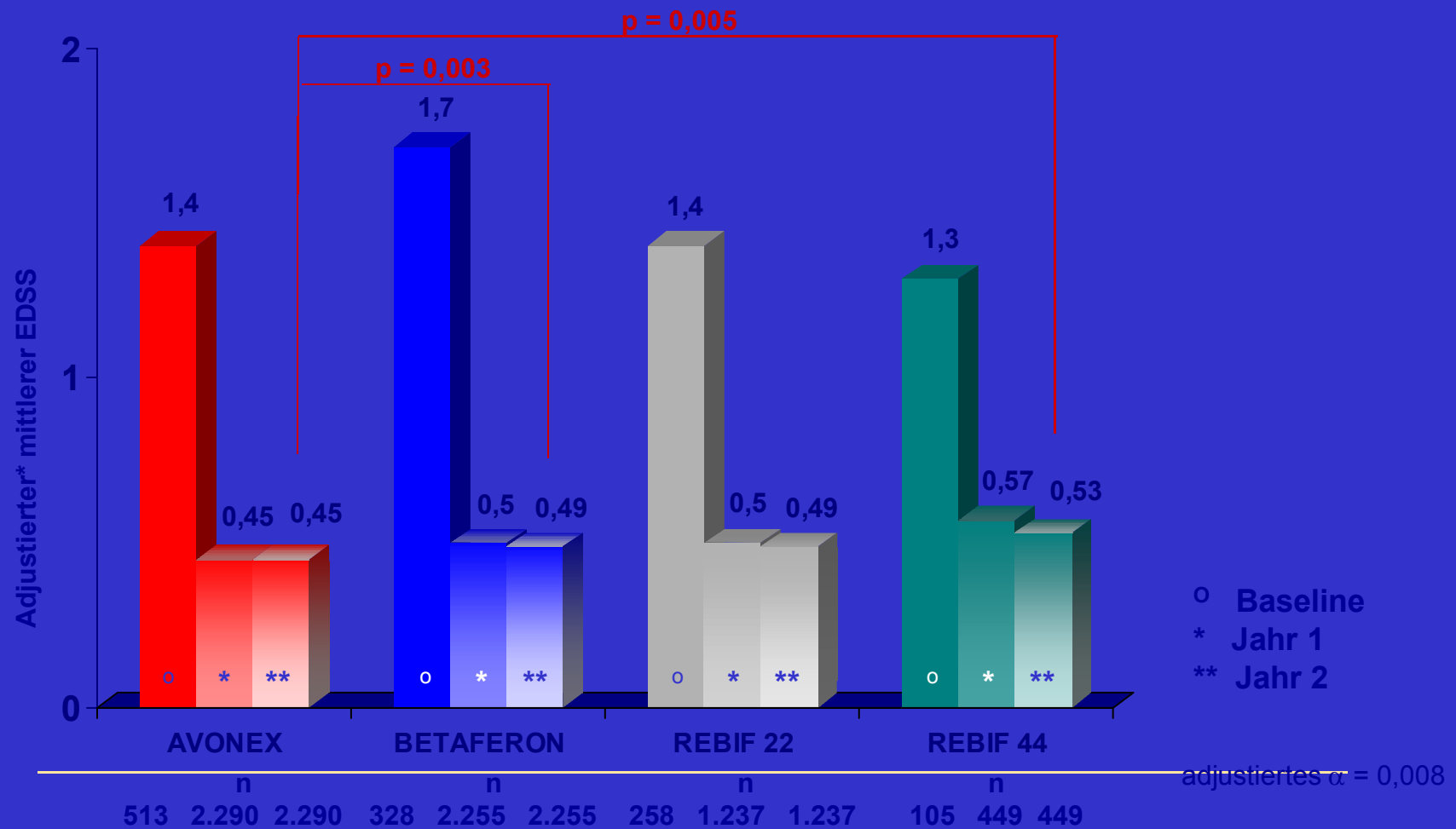
➔ Myelinzerstörung wird gehemmt

Immunmodulatoren: Synonyme, Dosierung

Substanz	Interferon beta-1b s.c.	Interferon beta-1a i.m.	Interferon beta-1a s.c.	Glatiramerazetat
Synonyme	<ul style="list-style-type: none"> • rekombinantes modifiziertes humanes Interferon beta • Interferon beta-1b • Interferon beta ser 17 • E. coli Interferon beta 	<ul style="list-style-type: none"> • rekombinantes Interferon • Interferon beta-1a • CHO-Interferon beta 		<ul style="list-style-type: none"> • Glatiramerazetat • Copolymer-1 • Cop-1
Molekül-Struktur	<ul style="list-style-type: none"> • 165 Aminosäuren • Tertiärstruktur durch Serin in Position 17 stabilisiert • nicht glykosiliert • kein Methionin an Position 1 	<ul style="list-style-type: none"> • natürliche AS-Sequenz • glykosiliert 		<ul style="list-style-type: none"> • Polypeptid-Moleküle (AS Ala, Glu, Lys, Tyr) unterschiedlicher Länge
Dosierung	<ul style="list-style-type: none"> • 250 µg subkutan jeden 2. Tag • 875µg/Woche 	<ul style="list-style-type: none"> • 30 µg i.m., 1x/Woche • 30 µg/Woche 	<ul style="list-style-type: none"> • 22 bzw. 44 µg subkutan 3x/Woche • 66 bzw. 132 µg/Woche 	<ul style="list-style-type: none"> • 20 mg subkutan jeden Tag • 140 mg/Woche

Ergebnisse QUASIMS: Schübe

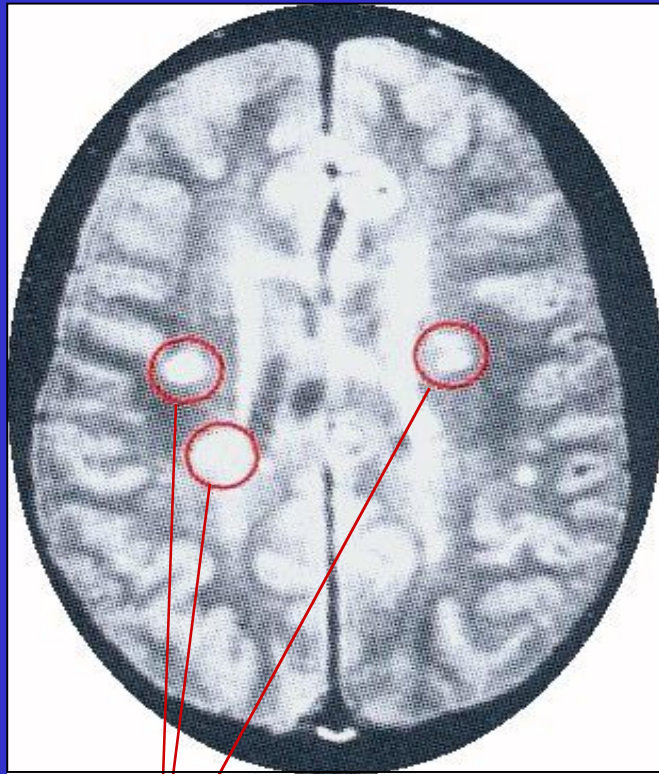
Schubrate pro Jahr (Initialtherapie)



Zusammenfassung

- QUASIMS ist die größte Vergleichsstudie bei MS
 - Wenn IFN β als *initiale* Behandlung eingesetzt wird, sind die Behandlungseffekte von Avonex, Betaferon und Rebif 22 vergleichbar
 - Wenn IFN β als *Folge*behandlung eingesetzt wird,
 - sind die beobachteten Behandlungseffekte allgemein nicht so ausgeprägt, verglichen mit initial therapierten Patienten
 - geben diese Daten keinen Hinweis darauf dass Patienten vom Wechsel von einem zu einem anderen IFN β Präparat profitieren könnten
 - IFN β ist gut verträglich
-

MRT und MS



Typische MS–Herde
im Kernspintomogramm (MRT)

- Chronische Entzündung und Verlust von Hirngewebe führen zu Spätschäden
- Interferone reduzieren im MRT Anzahl + Größe von MS–Herden




Entzündung nimmt ab



Krankheitsaktivität nimmt ab

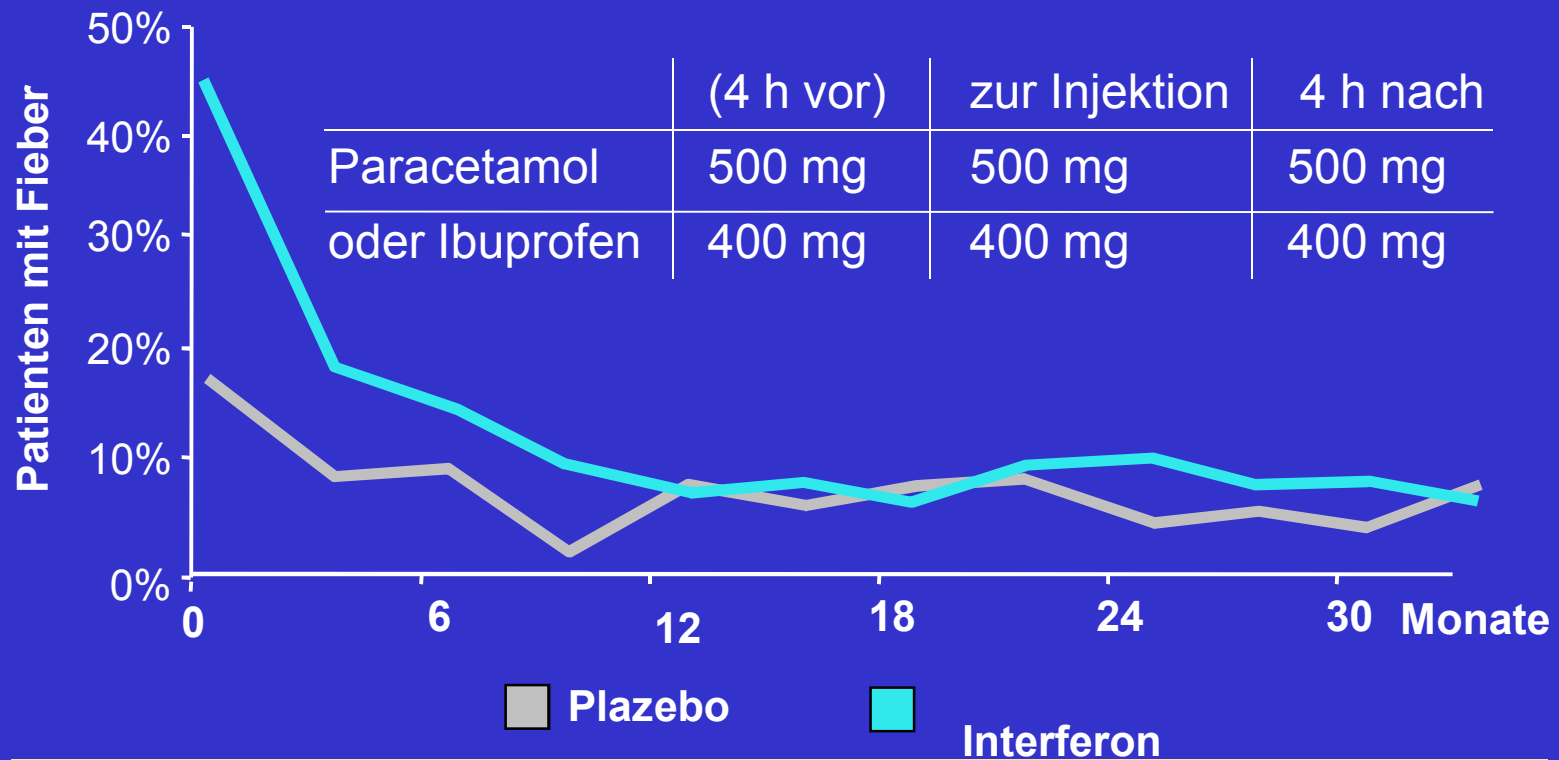
Mögliche Nebenwirkungen

- Grippeähnliche Symptome mit
 - Fieber
 - Muskel-/Gliederschmerzen
 - Hautreaktionen an der Injektionsstelle
 - Laborwertveränderungen:
 - Leberwerte
 - Blutbild
-  Nebenwirkungen treten zu Beginn der Behandlung verstärkt auf und nehmen mit der Zeit ab.
-

Grippeähnliche Symptome

z.B. Fieber kann vermieden werden:

- durch einschleichende Dosierung
- ausreichende Komedikation über 4 Wochen:



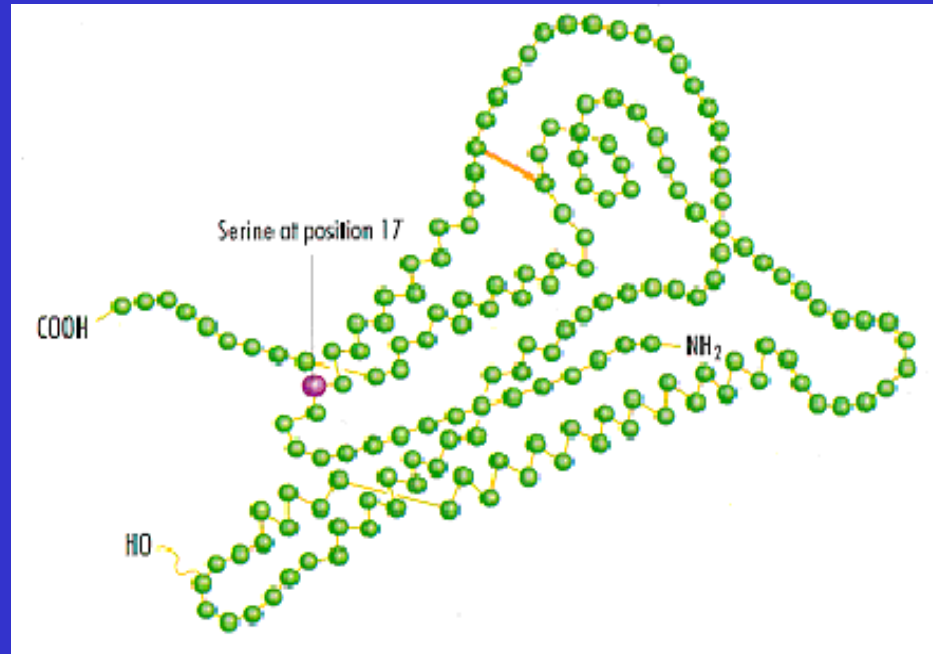
Interferone: Anwendungsgebiete

- für Patienten mit schubförmiger MS:
 - mit mindestens zwei schweren Schüben in den letzten zwei Jahren
 - mit vollständiger oder teilweiser Rückbildung der Symptome
 - die mindestens 18 Jahre alt und
 - ohne Hilfe gehfähig sind
 - Indikation auch in der Frühbehandlung nach erstem Schub nach mod. McDonald Kriterien

 - für Patienten mit sekundär progredienter MS (Interferon beta 1b):
 - unabhängig vom Behinderungsgrad
 - unabhängig von Schüben
-

Immunmodulatoren: Nutzen für den Patienten

- Weniger Schübe
- Weniger Krankenhausaufenthalte
- Weniger Kortison
- Verzögerung des Krankheitsverlaufs
- Langzeitwirkung



"Die Multiple Sklerose ist behandelbar geworden!"

Kein Ansprechen auf Basistherapie

- Empfohlenes Vorgehen:
 - Wechsel auf andere Basistherapie oder Azathioprin
 - In manchen Zentren werden auch Immunglobuline gegeben
 - Rapide Verschlechterung:
 - Therapie mit Natalizumab (Tysabri)
 - oder Mitoxantron bei Kontraindikation Cyclophosphamid
-

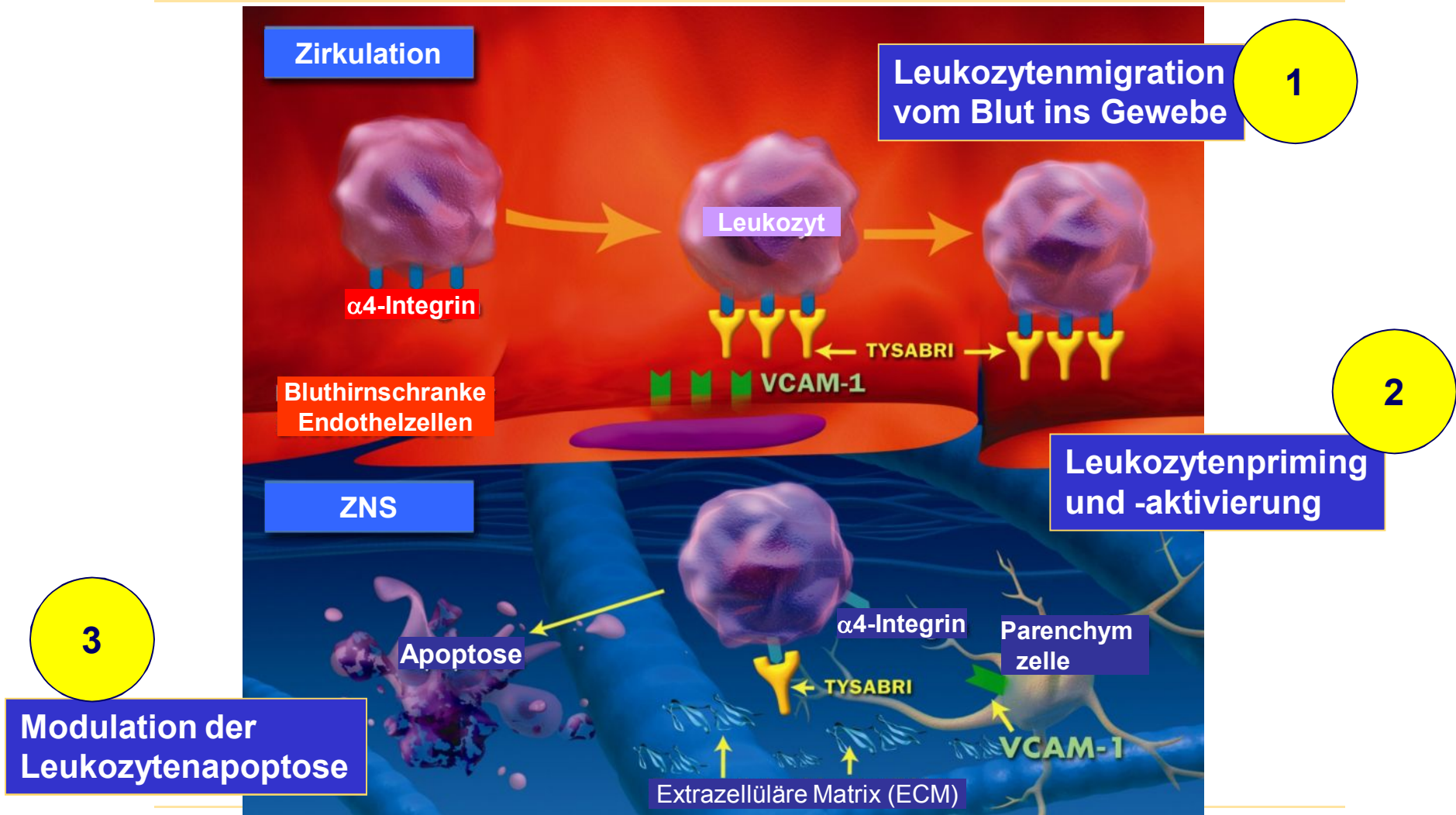
Tysabri® (Natalizumab)

- Monoklonale Immunglobuline Natalizumab zugelassen
 - Anti-VLA-4 (Adhäsionsmolekül auf T-Zellen)
 - Gabe Infusion 300 mg 1x im Monat

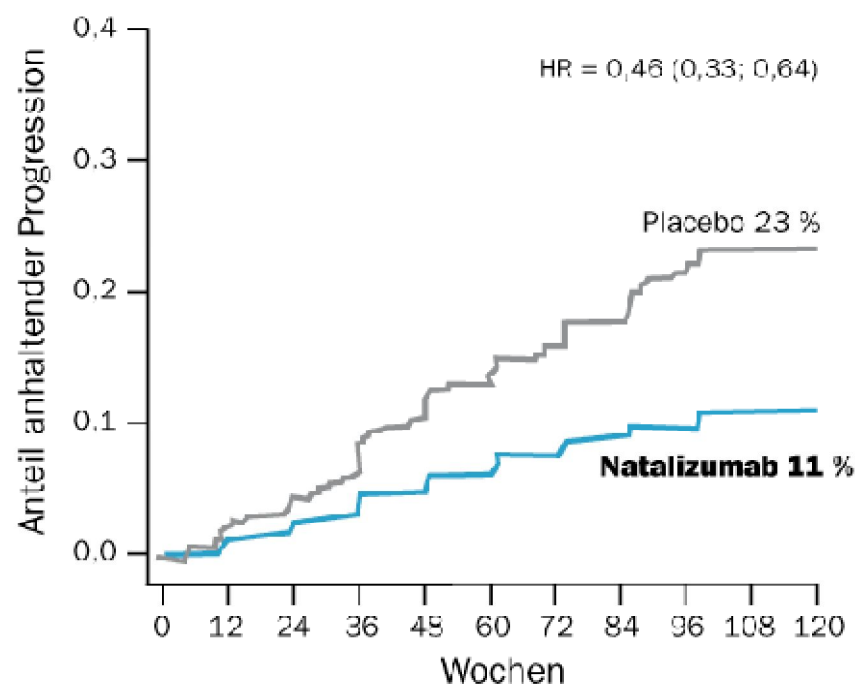
 - Zahlreiche alternative Präparate derzeit in Studien, bisher aber noch nicht zugelassen (Alemtuzumab, Rituximab, Daclizumab).

 - Indikation für schubförmige E.d. mit hoher Krankheitsaktivität
-

Wirkmechanismus



AFFIRM: Anhaltende Behinderungsprogression (24 Wo.)

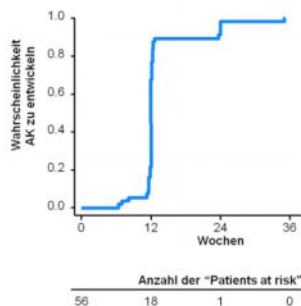


Anzahl Patienten „at risk“

Placebo	315	298	287	269	253	246	237	225	216	211	211
Natalizumab	627	611	594	581	559	540	532	521	509	503	502

Zusammenfassung

AFFIRM 2-Jahres-Daten Entwicklung von Antikörpern



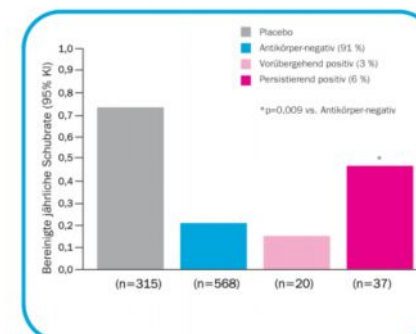
9% der Patienten entwickelten Antikörper gegen Natalizumab, davon zeigten sich 6% als "persistierend"

Bei über 90% der "persistierend-positiv" getesteten Patienten zeigten sich erste detektierbare Antikörper bereits nach 12 Wochen

Kein Patient wurde nach 36 Wochen positiv für "persistierende" Antikörper

"Transient-positiv" getestete Patienten zeigten Antikörper nach 12 Wochen, waren in weiteren Untersuchungen aber negativ

Einfluss von Antikörpern auf die jährliche Schubrate über 2 Jahre



Calabresi PA, et al. Presented at the 58th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, April 6, 2006, San Diego, CA.

Gute Verträglichkeit von TYSABRI™

UE, %	Placebo n=312	TYSABRI™ n=627
Allgemein		
Kopfschmerzen	33	38
Erschöpfung	21	27
Arthralgie	14	19
Hamdrang/-Frequenz	7	9
Allergische Reaktionen	4	9
Brustschmerzen	3	5
Lokale Blutung	2	3
Rigor	1	3
Synkopen	3	3

Polman CH, et al. *N Engl J Med*. 2006;354:899-910.

Progressive Multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

Evaluation of Patients Treated with Natalizumab for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy

Tank A, Youssy, Dr Med Habil, Eugene O. Major, Ph.D., Caroline Ryschmettsch, B.S.

Summe von Natalizumab-Behandlungen in klinischen Studien (MS/CD/RA):
 > 4000 Patientenjahre (~ 2700 bei MS Patienten)

Strukturierte Nachuntersuchung von 3116 der 3417 behandelten Studienpatienten

standardisierte klinische Untersuchung, MRT, Liquoranalyse

Keine zusätzlichen Fälle entdeckt

PML-Inzidenz bei den untersuchten Patienten: 1:1000



Orale Therapieansätze bei MS (keine Zulassung bisher!)

- Fingolimod (FTY 720)
 - Sphingosin 1-Phosphatrezeptor Agonist, Migrationshemmung
 - Laquinimod (ABR-215062)
 - Reduktion der Migration und proinflammatorischer Zytokine
 - BG00012
 - Dimethylfumarat (Psoriasis therapie)
 - Treosulfan (Ovastad[®])
 - Alkylierendes Zytostatikum
-