



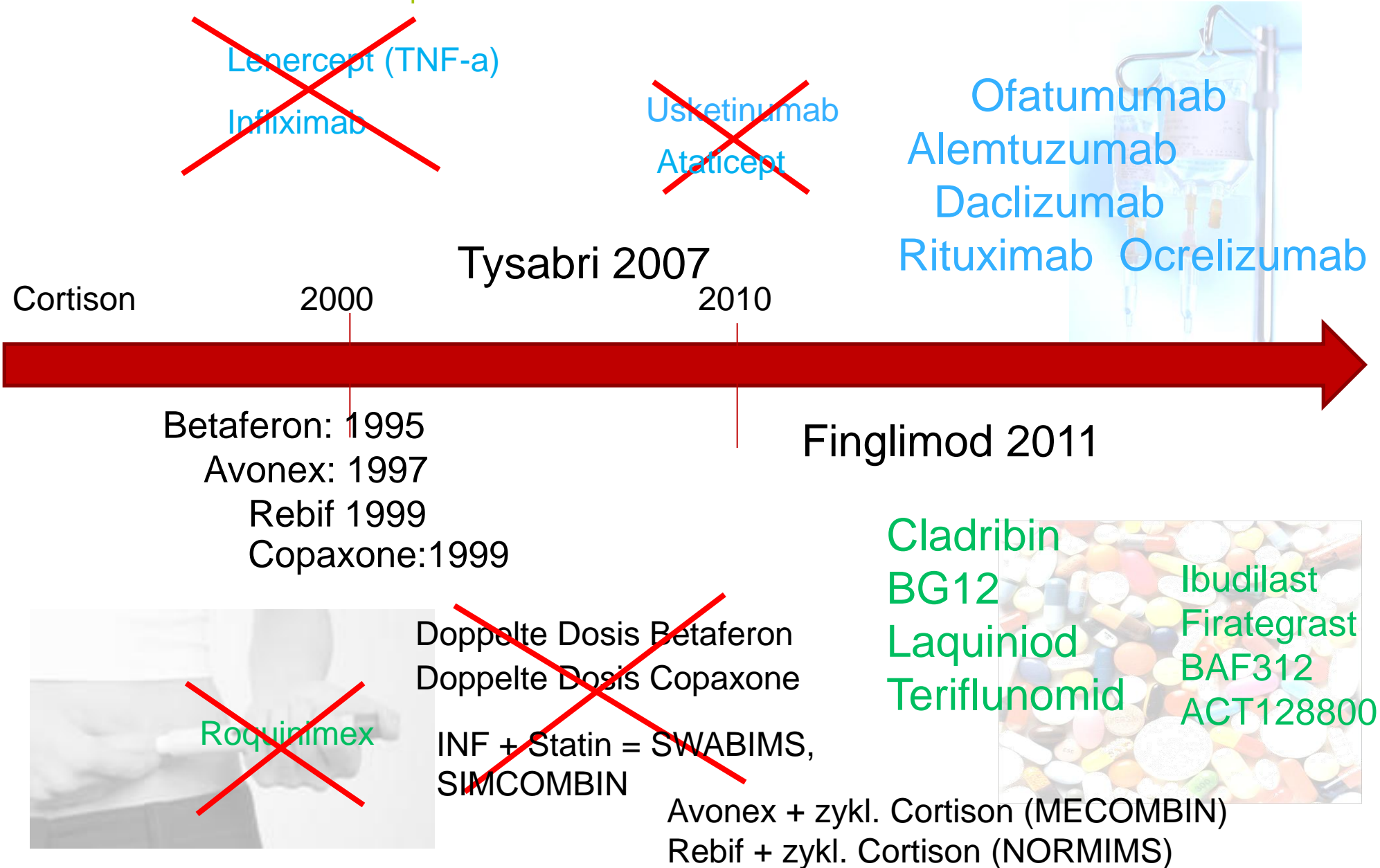
Multiple Sklerose : die oralen Therapien kommen !

Stefanie Müller
Oberärztin
Klinik für Neurologie

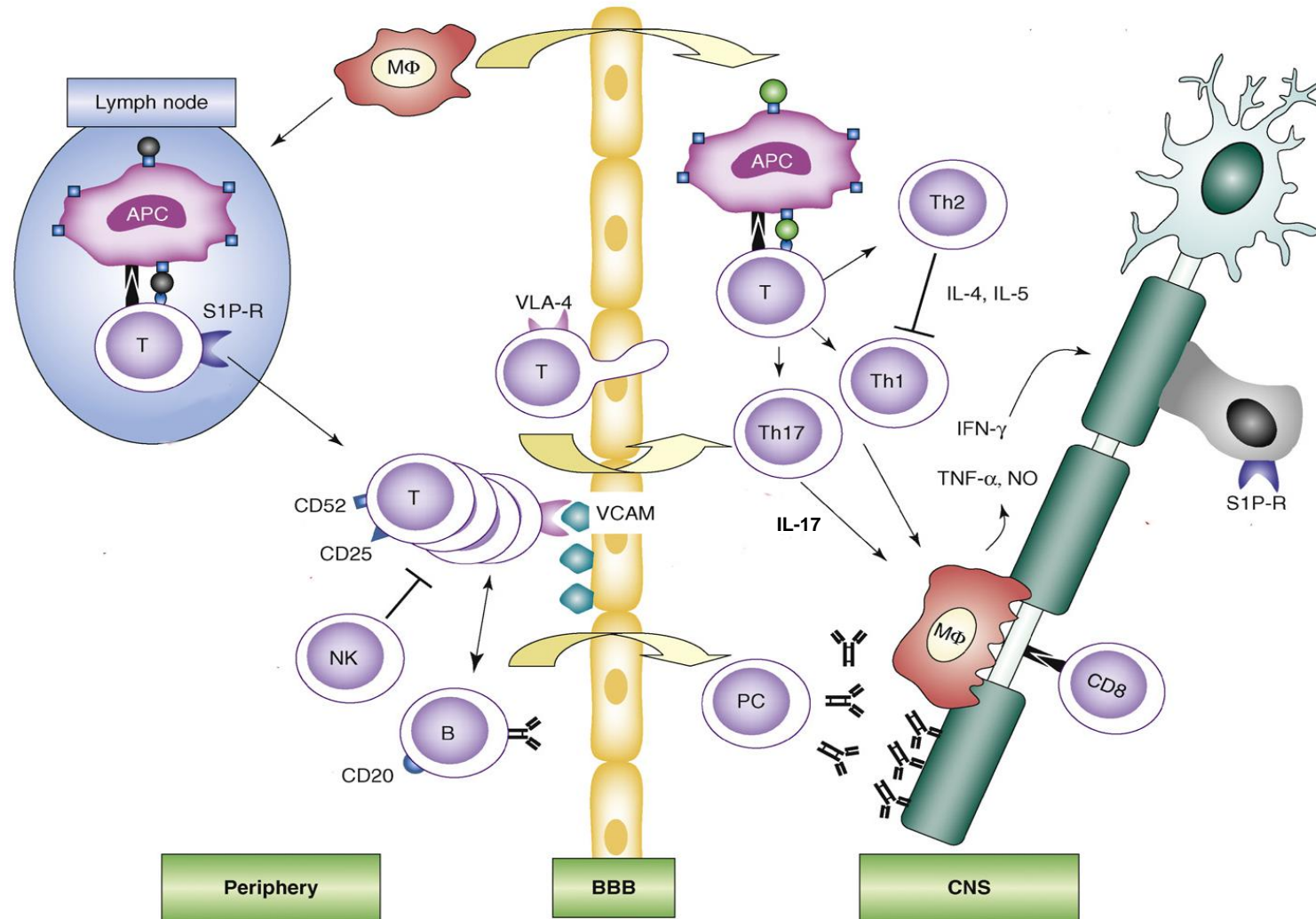


Multiple Sklerose:
die **Sind da!** Therapien
kommen!





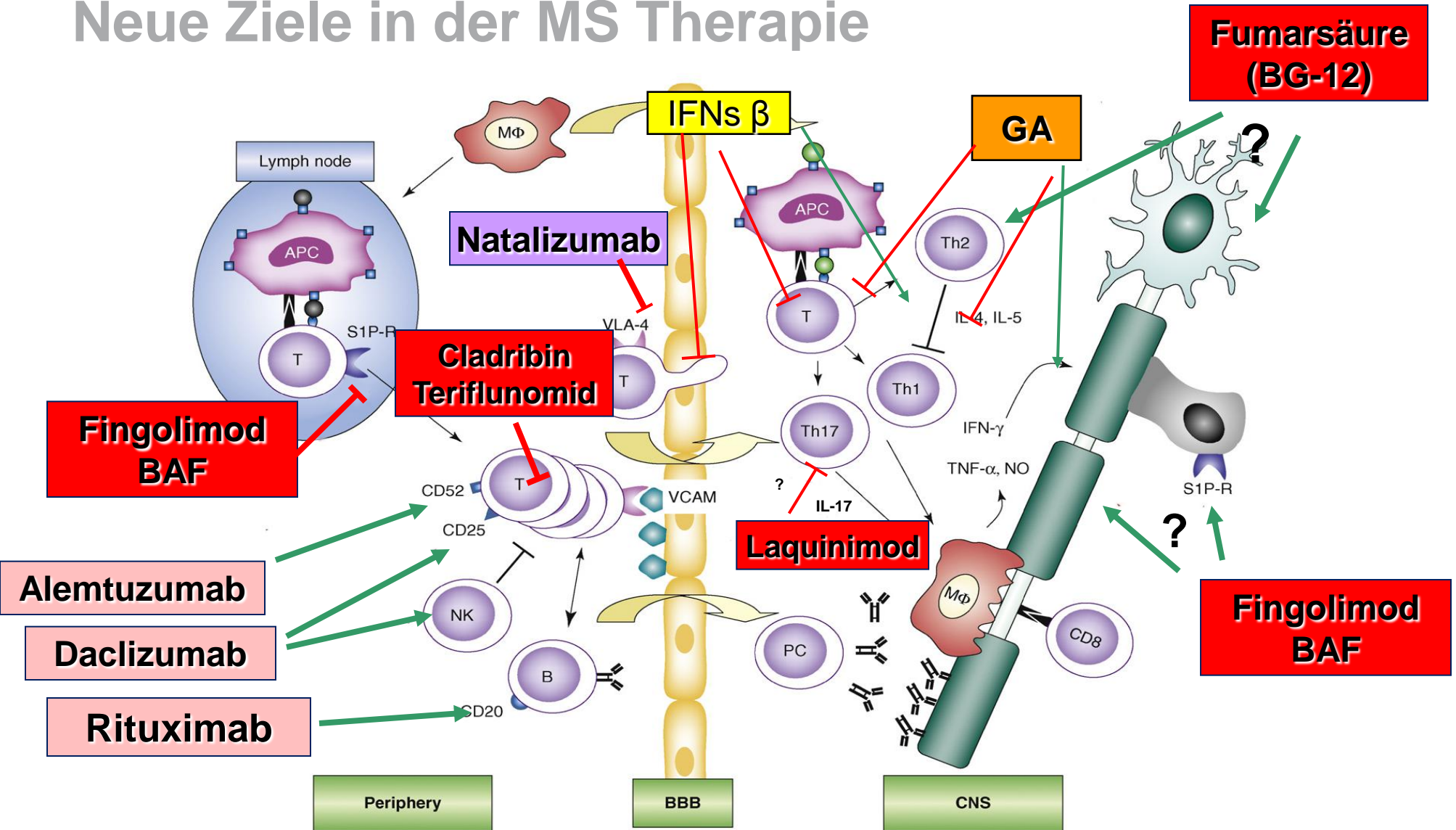
Neue Ziele in der MS Therapie



Adapted from Linker et al,

Trends Pharmacological Science, 2008

Neue Ziele in der MS Therapie



Adapted from Linker et al,

Januar 2011



**erstes orales
Medikament,
welches in der CH für die
Therapie der
schubförmigen Multiplen
Sklerose zugelassen ist.**

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 4, 2010

VOL. 362 NO. 5

A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis

Ludwig Kappos, M.D., Ernst-Wilhelm Radue, M.D., Paul O'Connor, M.D., Chris Polman, M.D., Reinhard Hohlfeld, M.D., Peter Calabresi, M.D., Krzysztof Selmaj, M.D., Catherine Agoropoulou, Ph.D., Malgorzata Leyk, Ph.D., Lixin Zhang, M.D., Ph.D., and Pascale Burtin, M.D., Ph.D., for the **FREEDOMS Study Group***

Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis

Jeffrey A. Cohen, M.D., Frederik Barkhof, M.D., Giancarlo Comi, M.D., Hans-Peter Hartung, M.D., Bhupendra O. Khatri, M.D., Xavier Montalban, M.D., Jean Pelletier, M.D., Ruggero Capra, M.D., Paolo Gallo, M.D., Guillermo Izquierdo, M.D., Klaus Tiel-Wilck, M.D., Ana de Vera, M.D., James Jin, Ph.D., Tracy Stites, Ph.D., Shao Wu, M.D., Srinivas Aradhya, M.D., and Ludwig Kappos, M.D., for the **TRANSFORMS Study Group***

Fingolimod (FTY720) = Gilenya®



Synthetisches Analogon von Myriocin,
einem Bestandteil vom Pilz *Isaria sinclairii*.

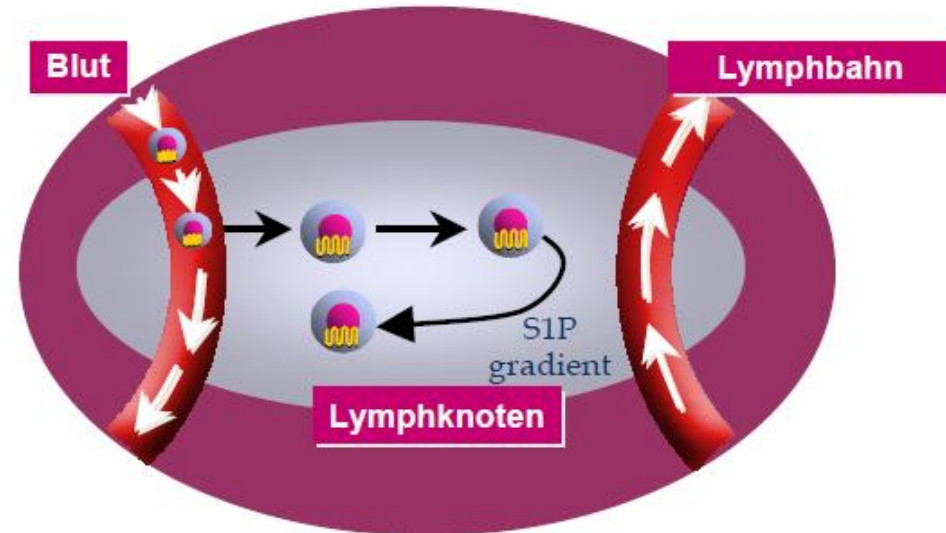
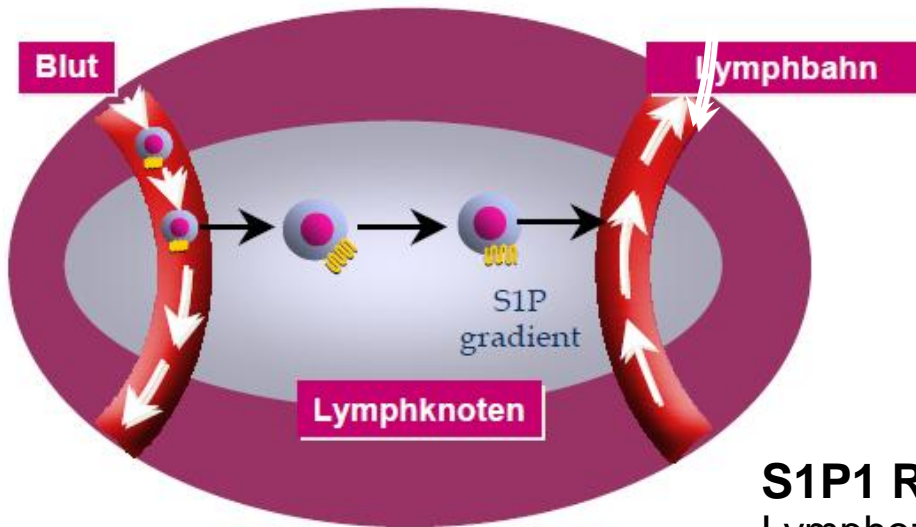
Initial zur Verhinderung von Abstossungsreaktionen in
der Transplantationsmedizin entwickelt.

Pharmakologisch gesehen fungiert Fingolimod als
Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator.

Fingolimod

Normal

Lymphozyten zirkulieren zwischen Lymphknoten und Blut



Fingolimod verhindert Lymphozyten-Egress aus den Lymphknoten

S1P1 Rezeptor

Lymphozyten treten über ein Signal des S1P1 Rezeptors aus.



Brinkmann et al. Am J Transplant 2004;4:1019-25; 2.
Schwab and Cyster. Nat Immunol 2007;8:1295-301;

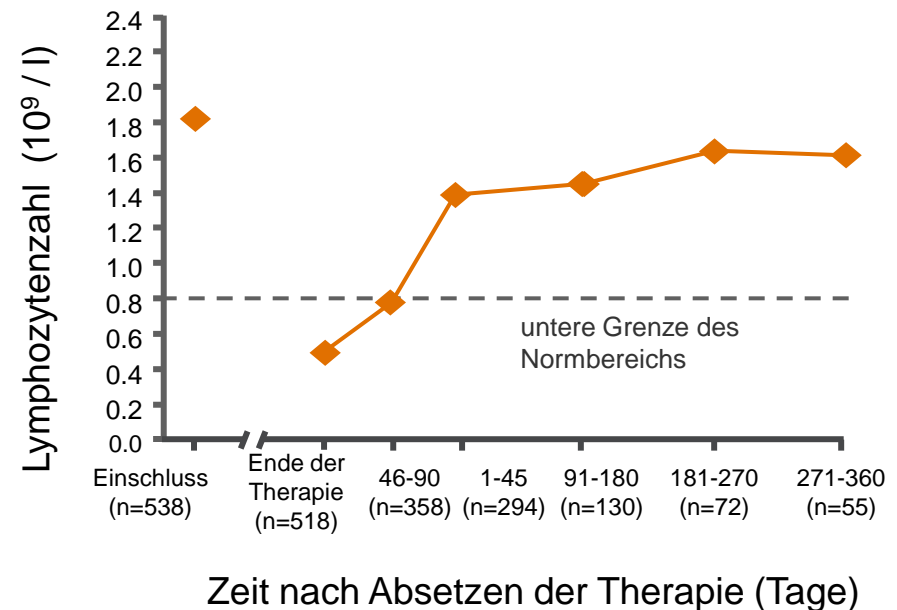
dosisabhängige Reduktion der peripheren Lymphozytenzahl auf 20-30% des Baseline-Wertes

Rasch

- Abfall der Lymphozyten innerhalb von 4- 6h
- Maximaler Effekt nach 1-2 Wochen

Reversibel

- Kein lymphozytotoxischer Effekt
- Lymphozytenzahl innerhalb 1-2 Monate nach Absetzen der Therapie zurück im Normalbereich



Francis G *et al.* Poster P442 at *ECTRIMS* 2010

Population: Alle Fingolimod Patienten die die Therapie abgebrochen haben

Zusammenfassung Phase III Studien Fingolimod:

- FREEDOMS: 1272 Pat. FTY vs. Placebo über 2j
- TRANSFORMS: 1292 Pat. FTY vs. Avonex über 1j

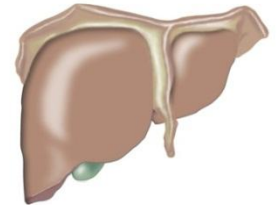
→ **überlegene Wirksamkeit im vgl. zu Placebo und IFN β -1a i.m**

- In den jährlichen Schubraten: 52-54%
- In der Reduktion der entzündlichen Aktivität (MRT)
- In der Reduktion des Risikos einer Behinderungsprogression
- In der Reduktion des Gehirnvolumen-Verlustes

Nebenwirkungen von Interesse I

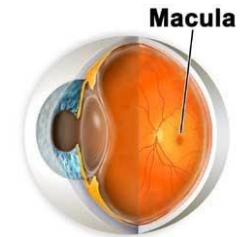
■ Leberenzyme

- Reversibel und Dosis-abhängig
- Fingolimod 0.5mg: 8% 3-fache Erhöhung der Transaminasen

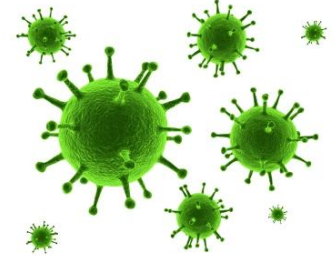


■ Makulaödem

- Dosis- & zeitabhängige Entwicklung
- 0,3% Makulaödem unter Fingolimod 0,5mg
- Meist innerhalb 3-4 Monate nach Therapiebeginn
- Partielle bis komplette Erholung nach Therapie-Abbruch



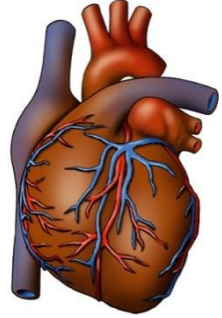
Nebenwirkungen von Interesse II



Dosisabhängige Reduktion der peripheren Lymphozytenzahl auf 20 - 30% des Baseline-Wertes

- Gesamte Infektionsinzidenz (inkl. Herpes) vergleichbar zwischen Fingolimod & Plazebo
- Infektionen der unteren Atemwege unter Gilenya häufiger
- 2 Todesfälle unter Fingolimod 1,25mg: Eine fulminant verlaufende primäre disseminierte Varizella-Zoster-Infektion und eine Herpes-Enzephalitis, beide Fälle mit Begleitumständen.

Nebenwirkungen von Interesse III



Herz

- **Vorübergehende asymptomatische Bradykardie am ersten Tag der Therapie**
 - Herzfrequenz-Abfall von 8-11 bpm., max. 4–5 h nach Erstgabe
 - 0,3% der Fingolimod 0,5mg Patienten symptomatisch
- **EKG-Veränderungen meistens vorübergehend**
 - AV Blöcke I° oder II° wurden beobachtet in 4.8% und 0.2% der Fingolimod 0.5 mg Patienten

Gilenya®



Indikation:

schubförmig remittierende Multiple Sklerose > 18 jährig

Kontraindikation:

- Schwere Herzrhythmusstörungen, die mit Antiarrhythmika Klasse Ia und III Antiarrhythmika behandelt werden
- Mittlere und schwere Leberinsuffizienz / Leberzirrhose (entsprechend Child-Pugh-Klasse B und C)
- akute oder chronisch aktive Hepatitis B Infektion
- Bestehendes Makulaödem
- Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrollen unter Gilenya®

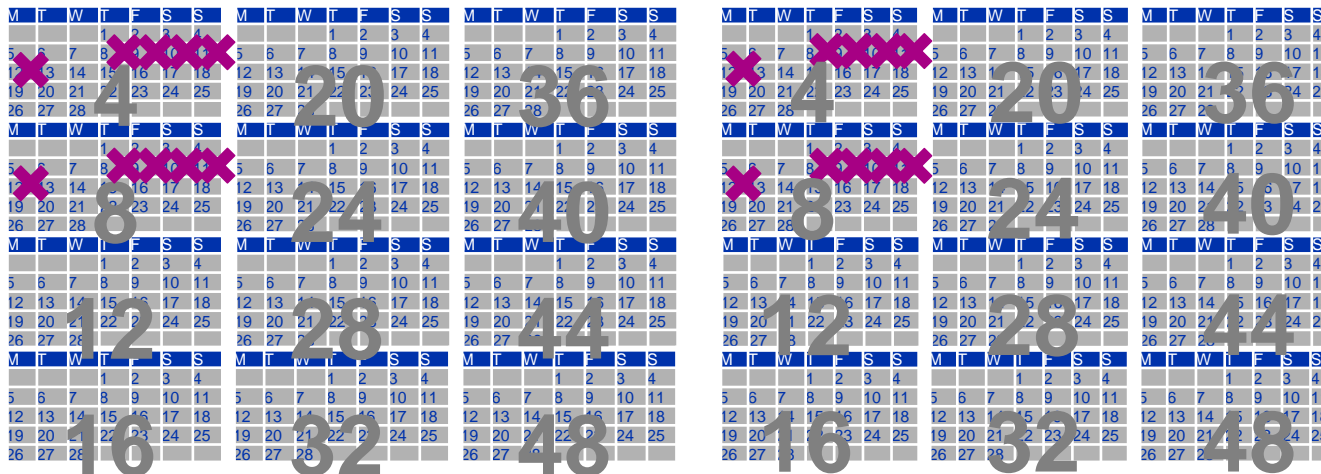
- Engmaschige Überwachung von BD und P während mind. 6 h nach Einnahme der Erstdosis.
- EKG vor Beginn und nach der 6-stündigen Überwachung.
- Fundoskopie vor Beginn und nach 3-4 Monaten
- Visusuntersuchung durch den Neurologen alle 6 Monate
- Regelmässige ophthalmologische Untersuchung bei Diabetes mellitus, Uveitis oder Makulaödem in der Vorgeschichte
- Leberwerte vor Beginn, nach 1, 3, 6 Monaten, dann periodisch
- Regelmässige Kontrolle des Blutbildes

Cladribin

Synthetisches Purin-Nucleosid-Analogon.
Verursacht präferenzielle und anhaltende Lymphozyten-
Depletion ($CD4^+ > CD8^+$ T-Zellen).

Zugelassen: Haarzell-Leukämie und CLL (Leustatin[®], Litak[®])

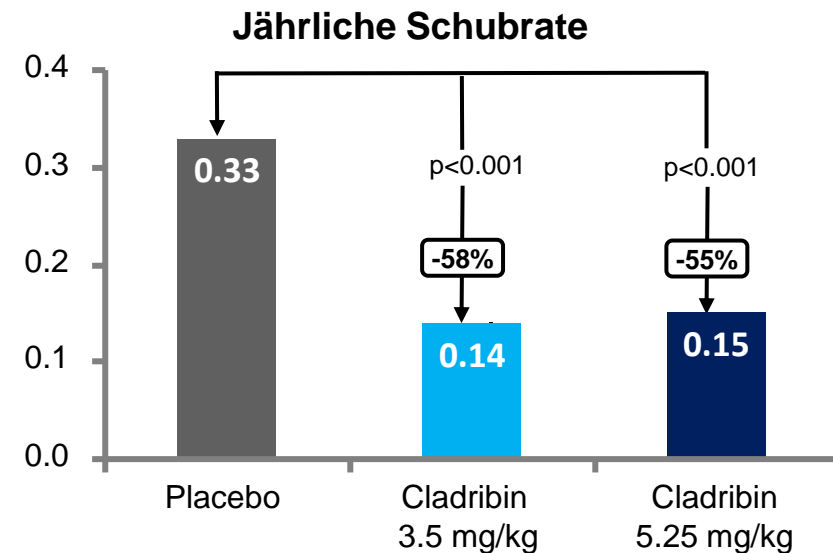
Interessanter Einnahmemodus: Dosis gewichtsabhängig



Cladribin: Phase-III-Studie CLARITY (n=1326)

- Signifikante Senkung der jährlichen Schubrate vs. Placebo
- Reduktion der Behinderungsprogression
- Reduktion der Läsionslast

- Nennenswerte Nebenwirkungen:
 - Lymphopenie (26.7%)
 - Nasopharyngitis
 - 5 Krebsfälle unter Cladribin



Als Movectro[®] in Australien und Russland zugelassen.
Von EMA (European Medicines Agency) abgelehnt.

Fumarsäure = BG12

- aus *Fumaria officinalis* (Gemeiner Erdrauch)
- Fumaderm®: in Deutschland bei Psoriasis.
- Wirkmechanismus nicht endgültig geklärt.
Die Aktivierung des Nrf2-Stoffwechselweges schützt Oligodendrozyten und Neuronen vor entzündlichen und metabolischen Schäden.
- Nebenwirkungen:
 - Gesichtsrötung, "flush", Gastrointestinale Beschwerden
- 2 Phase-III-Studien seit 2007, Ergebnisse 2011 erwartet.



Teriflunomid

- Beeinträchtigt Pyrimidinsynthese: anti-proliferativ
- Erfahrung: „Prodrug“ Leflunomide (Arava ®)
- Laufende Phase-III-Studien: TENERE, TOWER, TOPIC
- Abgeschlossen: TEMSO, Daten 10/10 präsentiert:
u.a. jährliche Schubratenreduktion 31% ($p \leq 0,0005$).
- Nebenwirkungen:
 - Haarausfall
 - Missempfindungen
 - Infektionen der oberen Atemwege

Laquinimod

- Weiterentwicklung des Roquinimex (Phase-III musste aufgrund kardiovaskulärer Zwischenfälle gestoppt werden).
- Laquinimod wirkt immunregulierend .
- Genauer Mechanismus bei MS noch unklar.

- Phase-III-Studien mit 0.6 mg Laquinimod im Gange
 - ALLEGRO: vs. Placebo
 - BRAVO: vs. Placebo vs. IFN-beta-1a

Neue Therapien



- Wirksamkeit erwiesen
- Praktisch anzuwenden
→ Adhärenz

- Zum Teil schwere Nebenwirkungen
- Langzeitnebenwirkungen ?
- Teratogen ?

