



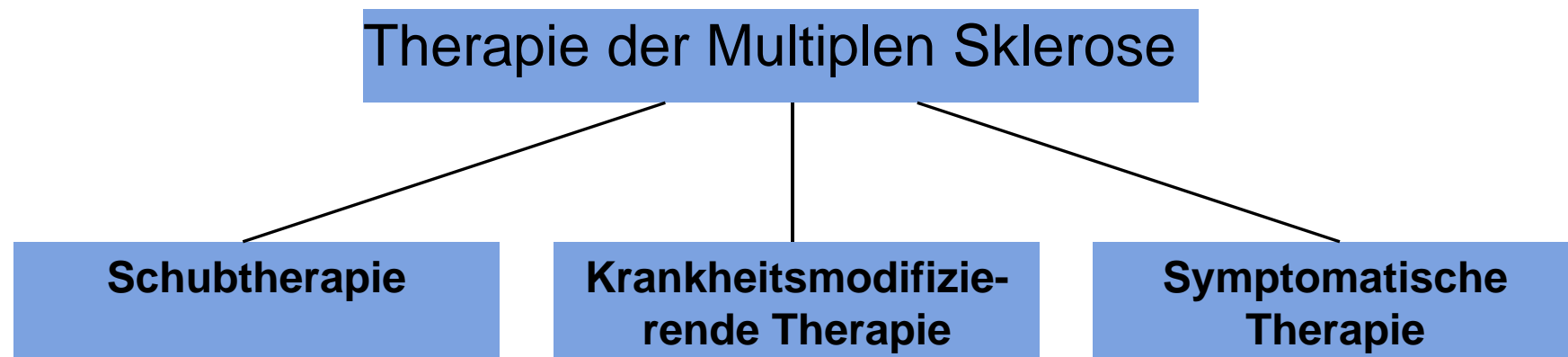
Multiple Sklerose – Aktuelle Behandlungskonzepte

Matthias Bußmeyer

Klinik für Neurologie und klinische
Neurophysiologie

26.01.2013

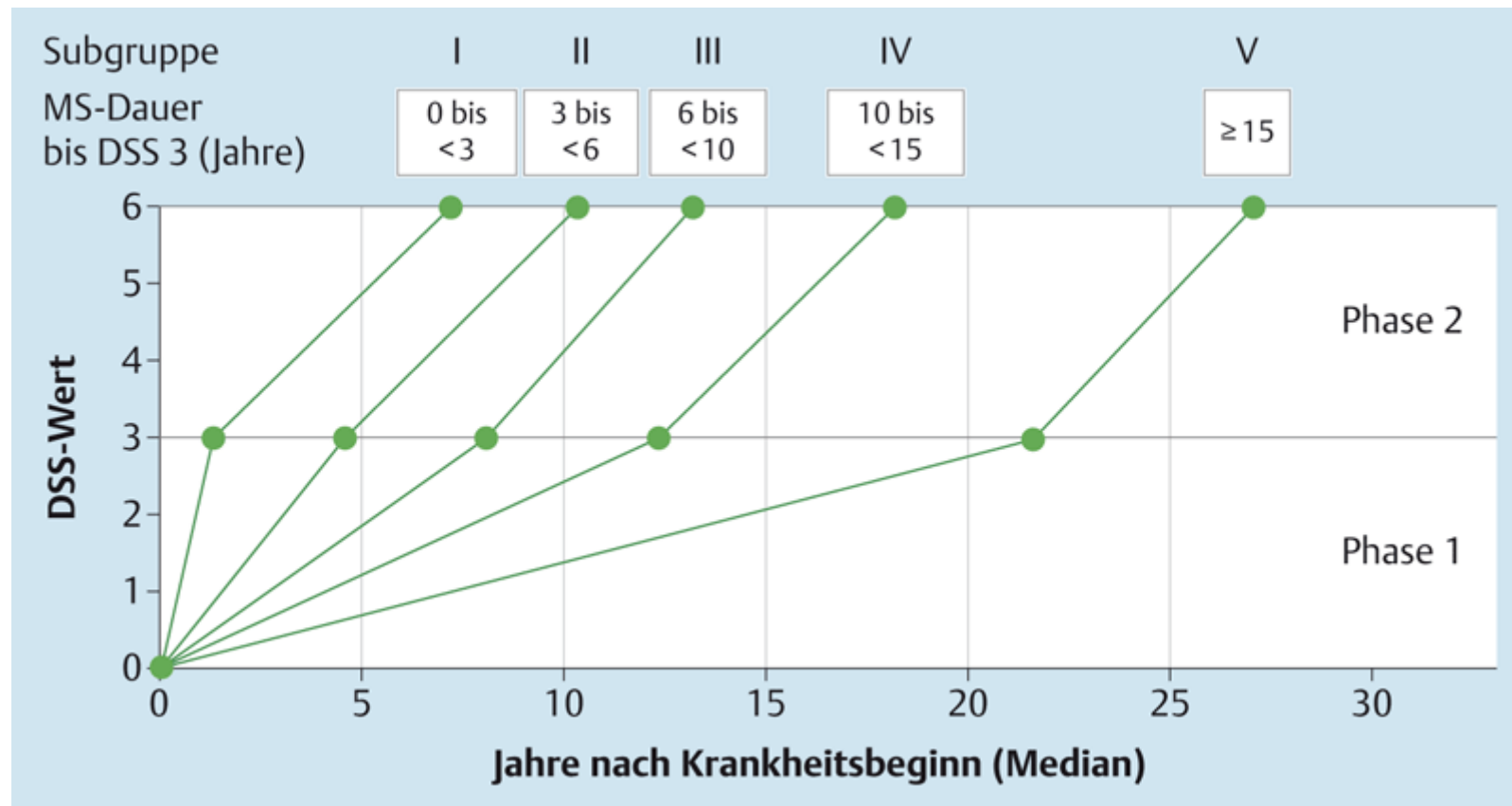
Säulen der MS-Therapie



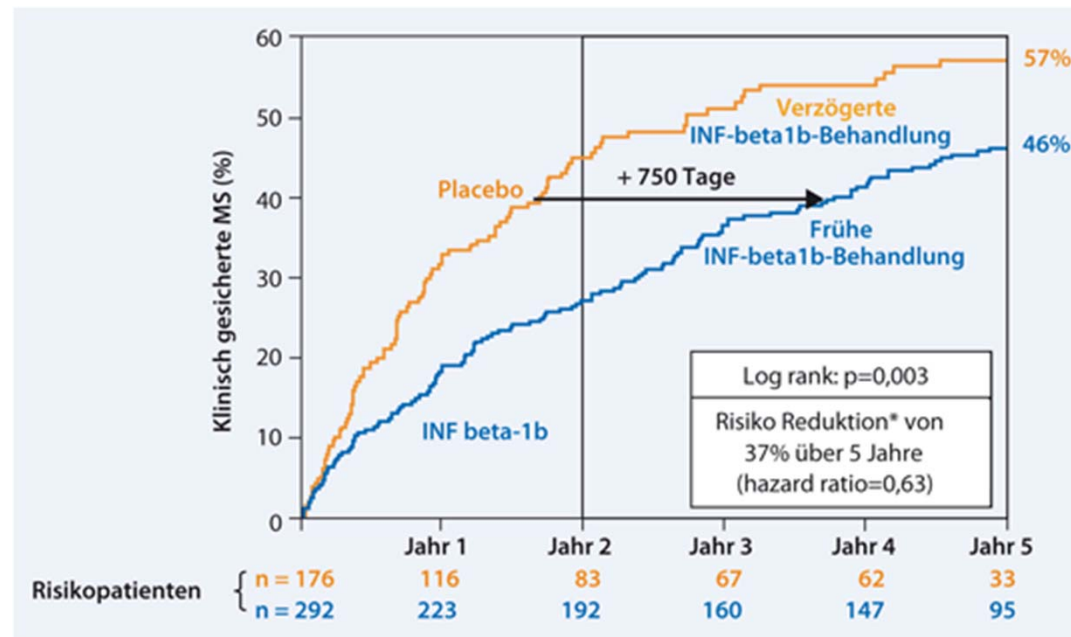
Medikamentöse Therapie der Multiplen Sklerose heute

Indikation	CIS ¹	RRMS ¹		SPMS ¹		
				mit aufgesetzten Schüben	ohne aufgesetzte Schübe	
Eskalations-therapie			1. Wahl – Fingolimod ⁴ – Natalizumab ⁴	2. Wahl – Mitoxantron (– Cyclophosphamid) ⁵		
Basistherapie	– Glatirameracetat – Interferon-β 1a i.m. – Interferon-β 1a s.c. – Interferon-β 1b s.c.	– Glatirameracetat – Interferon-β 1a i.m. – Interferon-β 1a s.c. – Interferon-β 1b s.c. (– Azathioprin) ² (– IVIg) ³			– Interferon-β 1a s.c. – Interferon-β 1b s.c. – Mitoxantron (– Cyclophosphamid) ⁵	– Mitoxantron (– Cyclophosphamid) ⁵
Schub-therapie	2. Wahl – Plasmaseparation					
	1. Wahl – Methylprednisolonpuls					

Krankheitsmodifizierende Therapie - Wie sollen wir behandeln?



Behandlung nach dem ersten Schub?



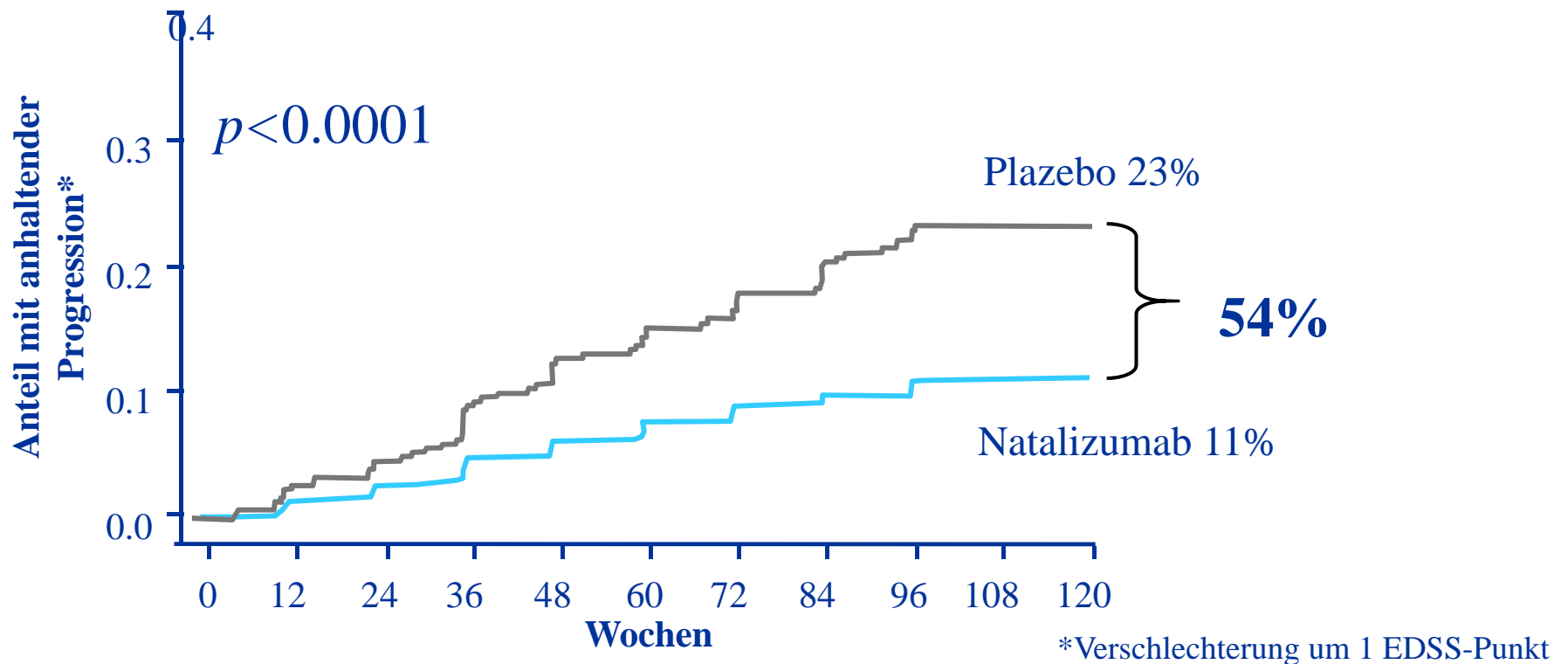
ABER: Kein Effekt einer frühen Interferontherapie auf die Behinderungsprogression.

Kappos et al. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol* 2009 Nov;8(11):987-97.

Kinkel et al. Association between immediate initiation of intramuscular interferon beta-1a at the time of a clinically isolated syndrome and long-term outcomes: a 10-year follow-up of the Controlled High-Risk Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study in Ongoing Neurological Surveillance. *Arch Neurol* 2012 Feb;69(2):183-90.

Natalizumab (Tysabri®)

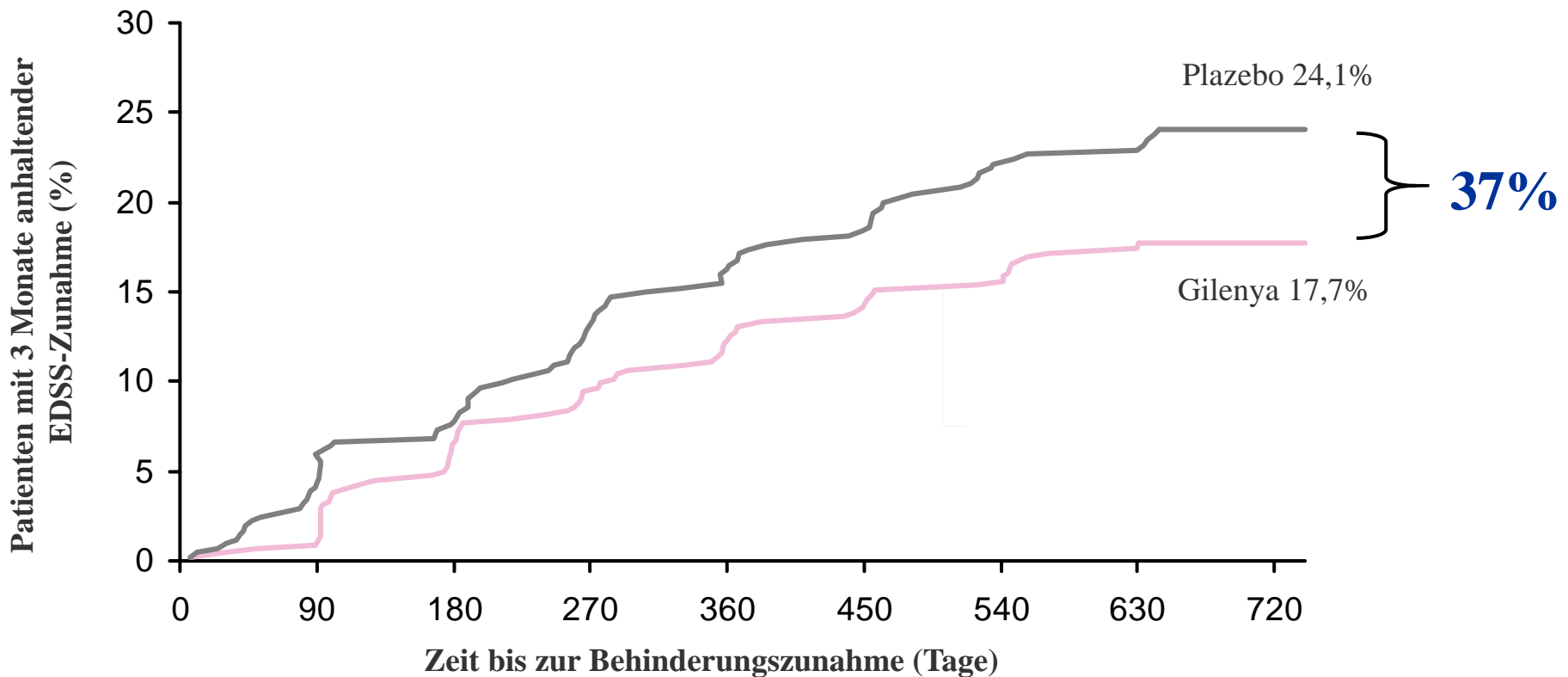
- Fortschreiten der Behinderung über 2 Jahre



Polman et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2006 Mar 2;354(9):899-910.

Fingolimod (Gilenya®)

- Fortschreiten der Behinderung über 2 Jahre



Kappos et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. N ENGL J MED 2010; 362:387-401.

Konsequenzen für die moderne MS-Therapie

- Frühe Diagnosestellung.
- Zügige Indikationsstellung zur Basistherapie (Glatirameracetat / Interferone).
- Engmaschige Kontrollen klinisch (alle 3 Monate) und per MRT (jährlich).
- Somit frühestmögliche Eskalationsbehandlung bei Therapieversagen.
- Bei aggressivem Verlauf Beginn mit Eskalationsbehandlung.

→ Am Ball bleiben... „Hit hard and early“

Natalizumab – Memo für Allgemeinmediziner

- Auf schleichende Veränderungen achten:
Wesensänderung, Denkstörung, Gangverschlechterung, Sehstörung
(Cave progressive multifokale Leukencephalopathie)
- Blutbild- und Leberwertveränderungen
- Opportunistische oder schwerwiegende Infektionen:
HIV, Hepatitis B/C, Tbc, Herpes zoster, systemische Pilzinfektionen
- Impfungen:
Totimpfstoffe in der Regel unproblematisch mit verringerter Responserate
Attenuierte Lebendimpfstoffe kontraindiziert
- Bei Schwangerschaft / Stillen kontraindiziert

Fingolimod – Memo für Allgemeinmediziner

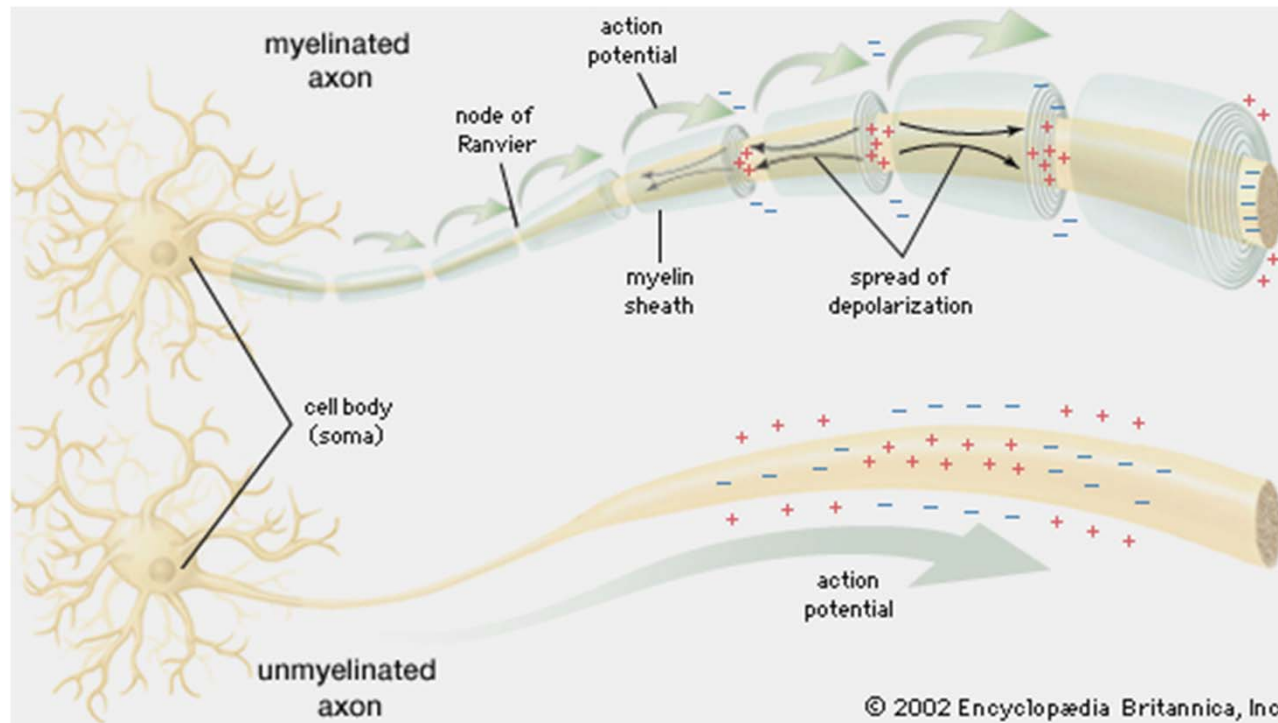
- Keine bradykardisierenden Medikamente:
Betablocker, Antiarrhythmika Klasse Ia und III, Ca-Kanalblocker, Digoxin, Cholinesterasehemmer, Pilocarpin
- Keine starken CYP3A4 Hemmer:
Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Clarithromycin, Telithromycin
- Blutbild- und Leberwertveränderungen
- Opportunistische oder schwerwiegende Infektionen:
HIV, Hepatitis B/C, Tbc, Herpes zoster, systemische Pilzinfektionen
- Impfungen:
Totimpfstoffe in der Regel unproblematisch mit verringerter Responserate
Attenuierte Lebendimpfstoffe kontraindiziert
- Bei Schwangerschaft / Stillen kontraindiziert (embryotoxisch)

Krankheitsmodifizierende MS-Medikamente in der Entwicklung

- **Phase III**
 - Alemtuzumab
 - BG-12 (Dimethylfumarat)
 - Teriflunomid
 - Laquinimod
 - Daclizumab
 - Ocrelizumab
 - PEG-Interferon β -1a
- **Phase II**
 - Ponesimod
 - BAF-312
 - Finategrast
 - LY2127399
 - Nerispidine
 - Ofatumumab
 - Riluzol
 - Tovaxin®
- **Phase I**
 - ATX-MS-1467
 - Pixantron

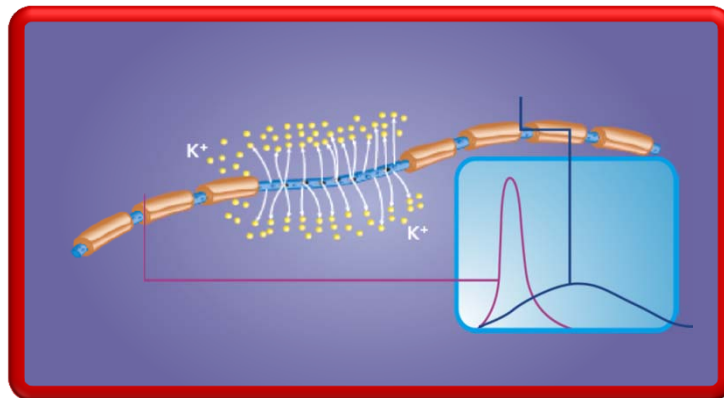
Symptomatische Therapie – Fampridin (Fampyra®)

Rückblende – Saltatorische Erregung



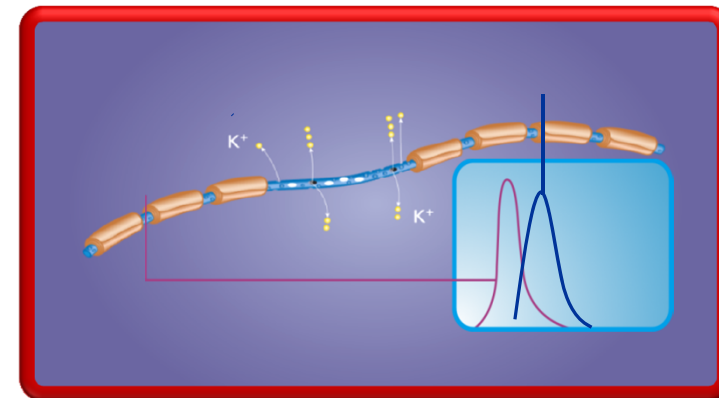
Fampridin (Fampyra®)

Ohne Fampridin



Demyelinisierte Nerven verlieren die Fähigkeit zur effektiven Weiterleitung von Aktionspotentialen aufgrund des Kalium-Verlusts exponierter K^+ -Kanäle

Mit Fampridin

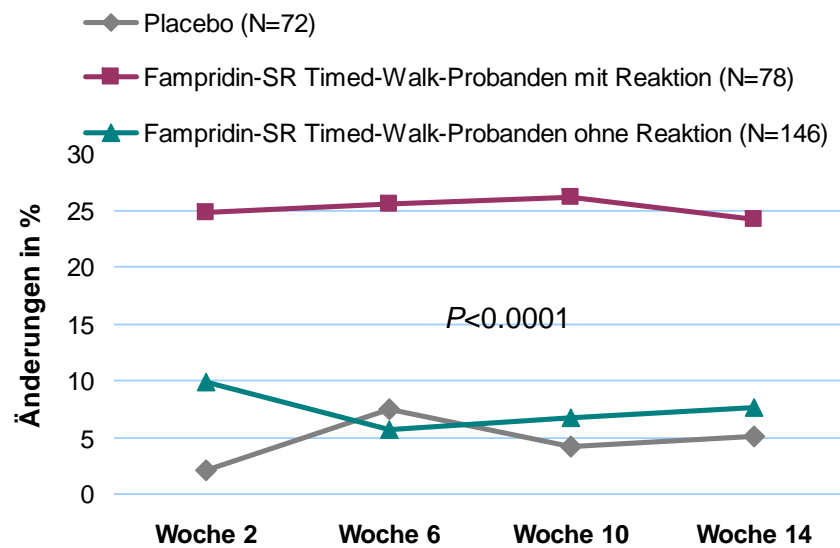


Niedrige, klinisch relevante Dosen von Fampridin können durch die Blockade der repolarisierenden K^+ -Ströme die Fortleitung des präsynaptischen Aktionspotentials verbessern

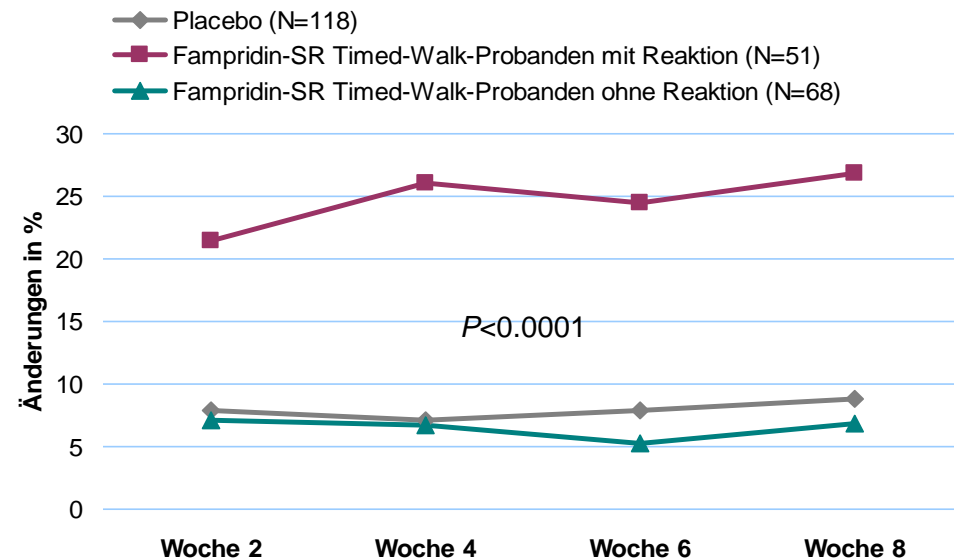
Shi R, Blight AR. *J Neuroscience*. 1997;77:553-562; Shi R et al. *Exp Neurol*. 1997;148:495-501.

Fampridin (Fampyra®) – Therapieeffekt

MS-F203* Gehgeschwindigkeit



MS-F204 Gehgeschwindigkeit



*Goodman A et al., 2009, data on file

Fampridin (Fampyra®) – Memo für Allgemeinmediziner

- Reversibler Kaliumkanalblocker
- Symptomatische Therapie der Gehstörung für ALLE MS-Verlaufsformen
- Führt bei 1/3 der Patienten zu deutlicher Gehverbesserung (Responder)
Klarheit über Responderstatus nach 2 Wochen Testbehandlung
- Cave: Epileptische Anfälle, Niereninsuffizienz
- Cave:
Ausscheidung über organischen Kationentransporter 2 (OCT 2) der Niere
-> Kontraindikation mit OCT 2-Inhibitoren (z.B. Cimetidin)
-> Warnung bei OCT 2-Substraten (z.B. Carvedilol, Propranolol, Metformin)

Medikamentöse Therapie der Multiplen Sklerose 2015?

