



UNIVERSITÄTS  
KLINIKUM  
HEIDELBERG



## 8. Heidelberger Multiple Sklerose Patiententag

25. Januar 2020

10:00 Uhr bis 14:00 Uhr

Großer Hörsaal Kopfklinik  
Universitätsklinikum Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld  
69120 Heidelberg

Neurologische Klinik



## Programm

Zeit: Samstag, 25. Januar 2020  
Ort: Großer Hörsaal Kopfklinik  
Universitätsklinikum Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 400  
69120 Heidelberg

- 10.00-10:10 Begrüßung**  
Prof. Dr. Brigitte Wildemann
- 10.10-10:50 Behandlungsmöglichkeiten - ein Update**  
Prof. Dr. Ricarda Diem
- 10.50-11:30 Impfungen vor und unter Immuntherapie**  
Dr. Andrea Viehöver
- 11.30-12:10 Imbiss**
- 12.10-12:50 Kinderwunsch und Schwangerschaft - Was ist zu beachten?**  
Dr. Mirjam Korporal-Kuhnke
- 12:50-13:30 Ernährung und Ernährungstherapie - die NAMS-Studie**  
Dr. Anja Mähler
- 13.30-14:00 Fragerunde und Abschlussdiskussion**

## Wir bedanken uns für die Unterstützung der Veranstaltung bei

 **almirall**  
feel the science 500 €

 750 €

 **Biogen** 800 €

 **MERCK** 800 €

 **NOVARTIS** 800 €

 **Roche** 800 €

 **SANOFI GENZYME** 750 €

 **teva** 800 €



UNIVERSITÄTS  
KLINIKUM  
HEIDELBERG

**Brigitte Wildemann**  
**Neurologische Klinik**

# BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN - EIN UPDATE

# MS THERAPIE 2020

## injizierbar

Interferon-beta

Avonex<sup>®</sup>, Rebif<sup>®</sup>, Plegridy<sup>®</sup>  
Betaferon<sup>®</sup>, Extavia<sup>®</sup>

Glatirameracetat

Copaxone<sup>®</sup>, Clift<sup>®</sup>

**11 Substanzklassen**

**17 Präparate**

## oral

Fingolimod

Gilenya<sup>®</sup>

Siponimod

Mayzent<sup>®</sup>

Teriflunomid

Aubagio<sup>®</sup>

Dimethylfumarat

Tecfidera<sup>®</sup>

Cladribin

Mavenclad<sup>®</sup>

Azathioprin

Imurek<sup>®</sup>

## monoklonale Ak / i.v.

Natalizumab

Tysabri<sup>®</sup>

Alemtuzumab

Lemtrada<sup>®</sup>

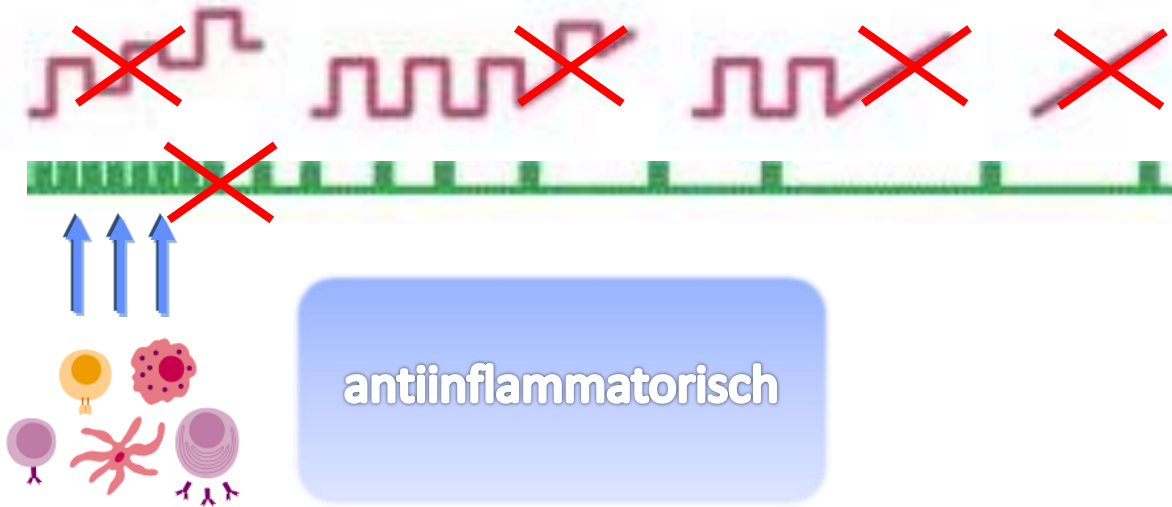
Ocrelizumab

Ocrevus<sup>®</sup>

Mitoxantron

Ralenova<sup>®</sup>

# MS THERAPIE 2020



11 Substanzklassen

17 Präparate

Cladribin

Mavenclad®

Azathioprin

Imurek®

Ralenova®

# MS THERAPIE 2020

## injizierbar

Interferon-beta

Avonex<sup>®</sup>, Rebif<sup>®</sup>, Plegridy<sup>®</sup>  
Betaferon<sup>®</sup>, Extavia<sup>®</sup>

Glatirameracetat

Copaxone<sup>®</sup>, Clift<sup>®</sup>

**11 Substanzklassen**  
**17 Präparate**

## oral

Fingolimo

Gilenya<sup>®</sup>

Siponimod

Mayzent<sup>®</sup>

Teriflunon

Aubagio<sup>®</sup>

Dimethylf

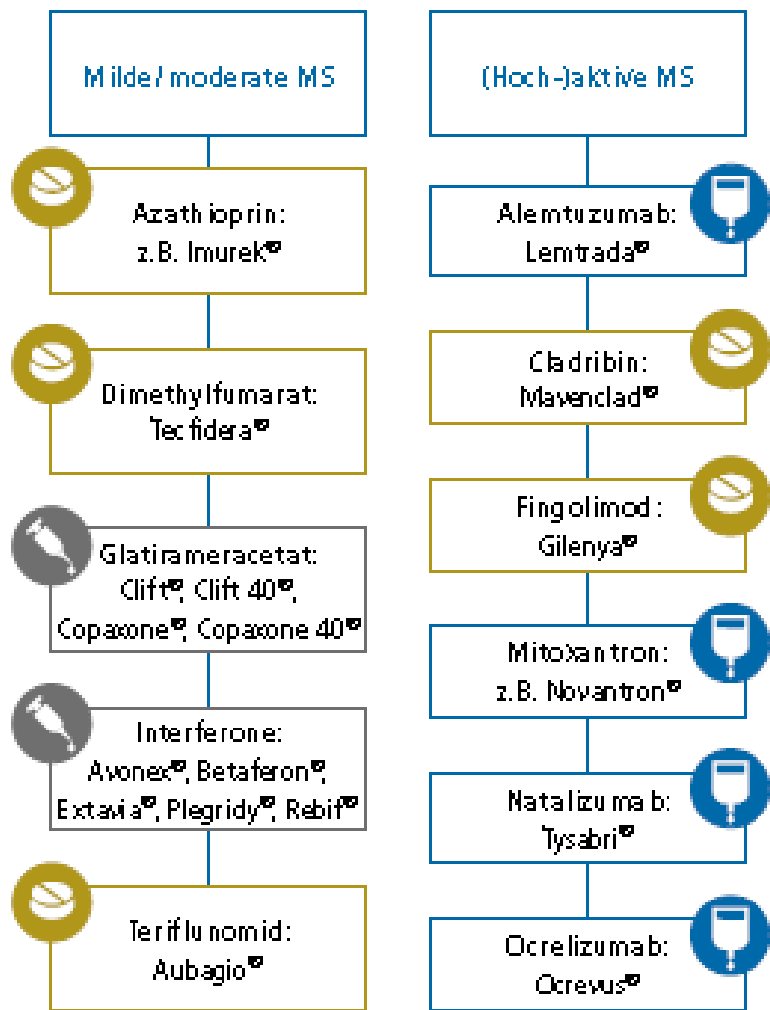
Tecfidera<sup>®</sup>

Cladribin

Mavenclad<sup>®</sup>

Azathiop

Imurek<sup>®</sup>



# MS THERAPIE 2020

## injizierbar

Interferon-beta

Avonex<sup>®</sup>, Rebif<sup>®</sup>, Plegridy<sup>®</sup>  
Betaferon<sup>®</sup>, Extavia<sup>®</sup>

## Kategorie 1

IFN-beta  
Glatirameracetat  
Dimethylfumarat  
Teriflunomid  
Azathioprin

## oral

Fingolimo

Gilenya<sup>®</sup>

Siponimo

Movect<sup>®</sup>

## Kategorie 2

Fingolimod  
Cladribin

Milde/moderate MS



Azathioprin:  
z.B. Imurek<sup>®</sup>



Dimethylfumarat:  
Tecfidera<sup>®</sup>

(Hoch-)aktive MS



Alemtuzumab:  
Lemtrada<sup>®</sup>



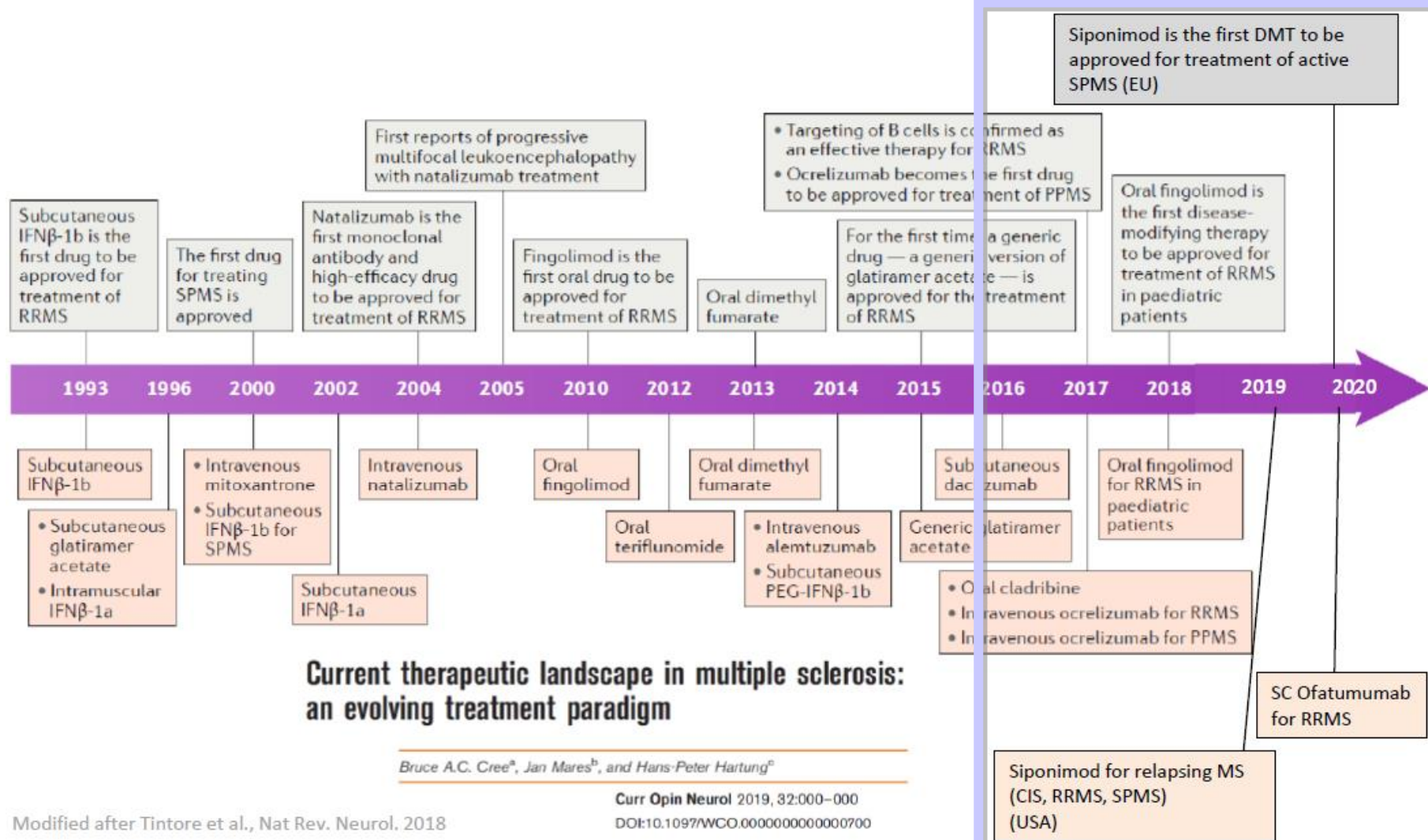
Cladribin:  
Mavenclad<sup>®</sup>



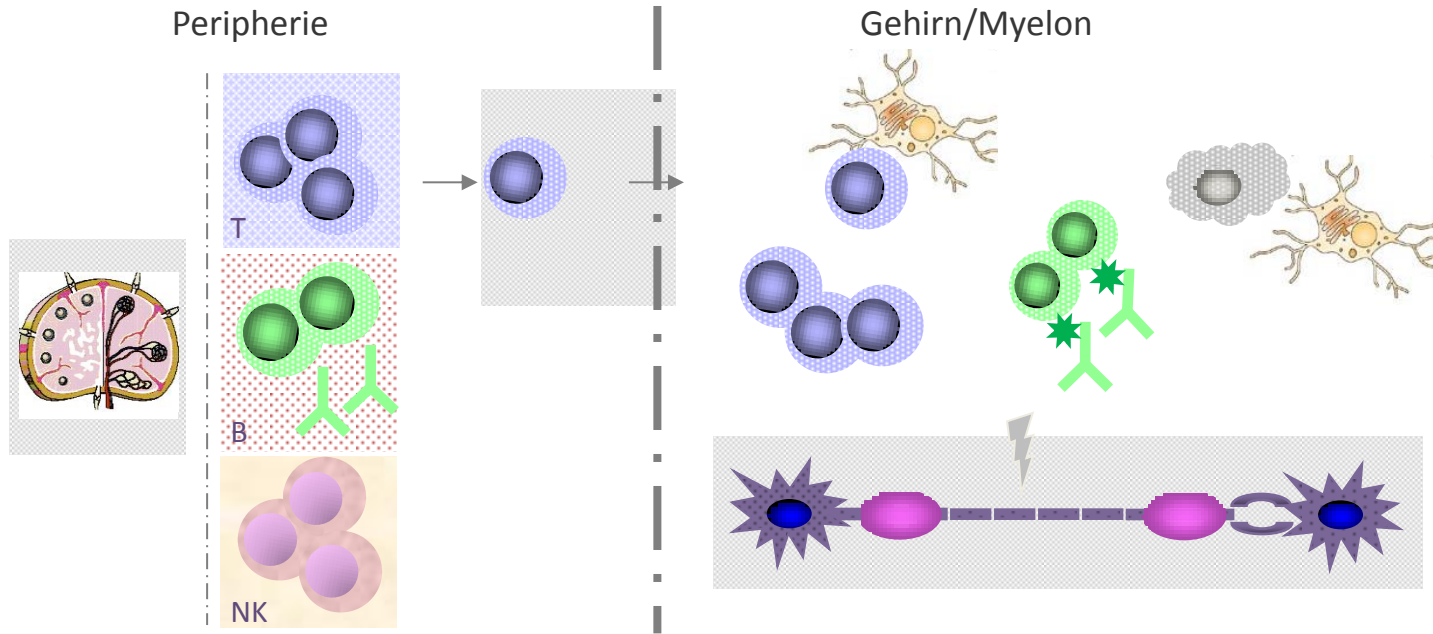
/ i.v.

## Kategorie 3

Natalizumab  
Alemtuzumab  
Ocrelizumab  
Rituximab  
Mitoxantron



# ZIELSTRUKTUREN





# THERAPIEMÖGLICHKEITEN - EIN UPDATE

## Überblick

### **Allgemeines zur Therapie**

Neues zu schubförmiger MS

Neues zu chronischer MS

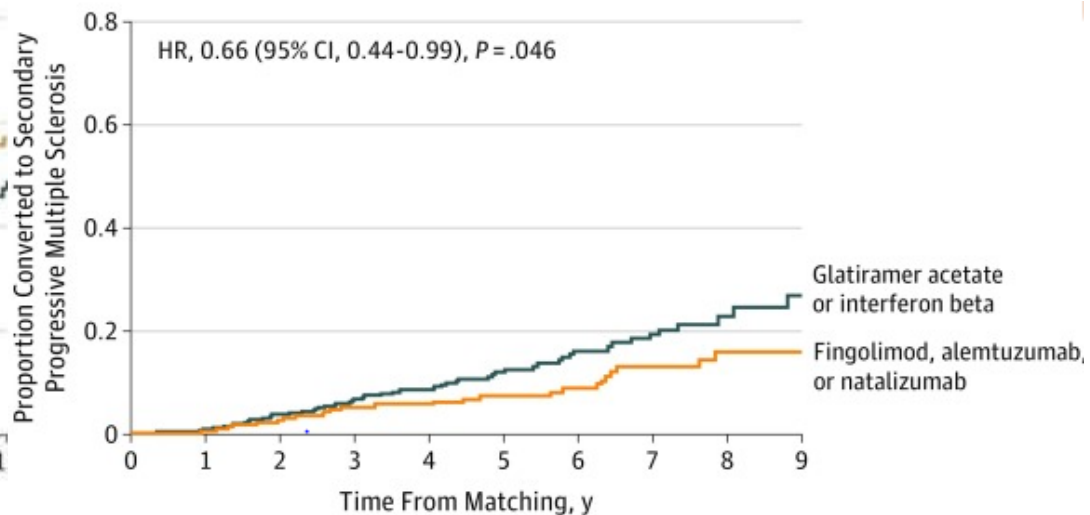
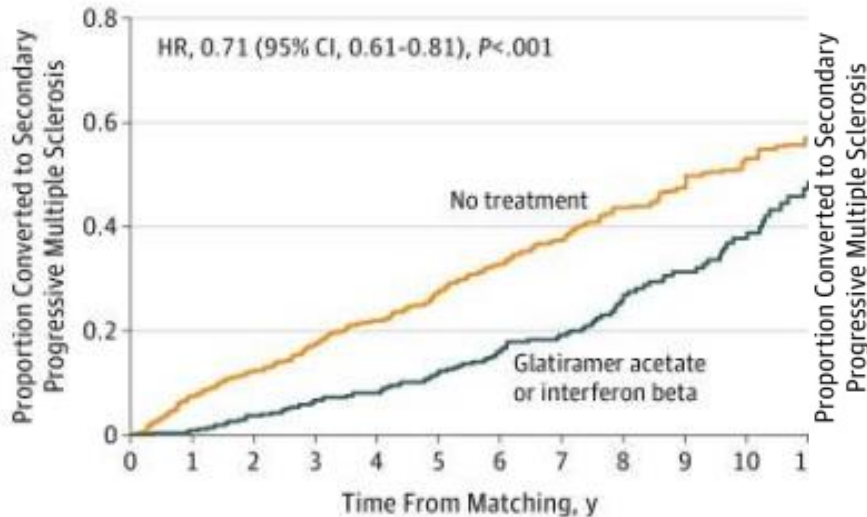
Neues zur Sicherheit von MS-Medikamenten

# FRÜHE IMMUNTHERAPIE SINNVOLL

## Wahrscheinlichkeit SPMS geringer

1555 Patienten, 68 Zentren, 21 Länder

- IFNb o. GA binnen 5 J nach Diagnose vs. keine Therapie oder binnen > 5 J
- Wechsel von IFNb o. GA auf FIN, ALE, NAT binnen 5 J



# THERAPIEMÖGLICHKEITEN - EIN UPDATE

## Überblick

Allgemeines zur Therapie

**Neues zu schubförmiger MS**

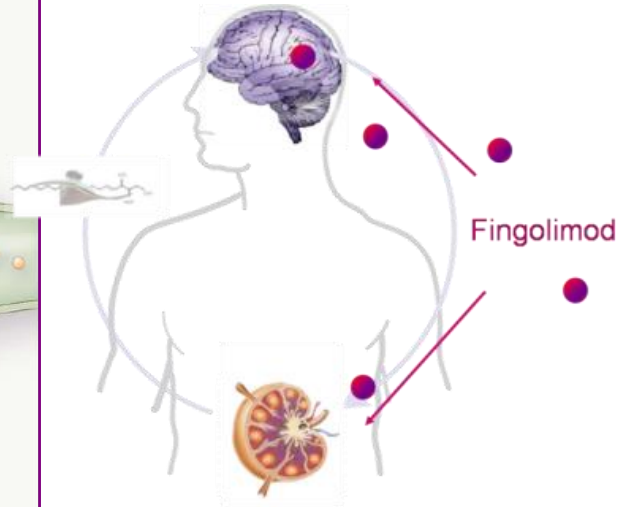
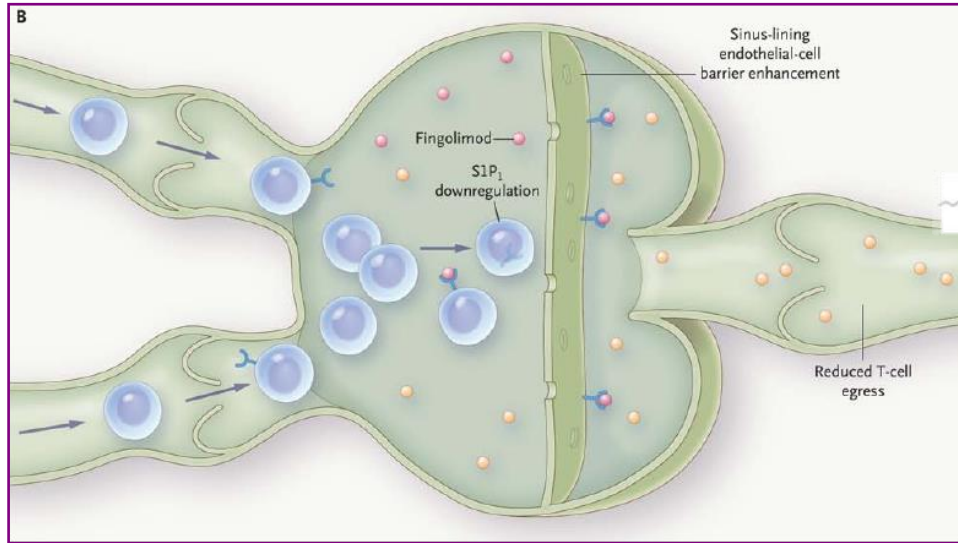
Neues zu chronischer MS

Neues zur Sicherheit von MS-Medikamenten

# NEUE S1P-REZEPTOR-MODULATOREN

Ozanimod, Ponesimod, Siponimod

Selektive Bindung an S1P1 & S1P5



hält Immunzellen im Lymphknoten fest

# OZANIMOD & PONESIMOD

## Ozanimod (RADIANCE)

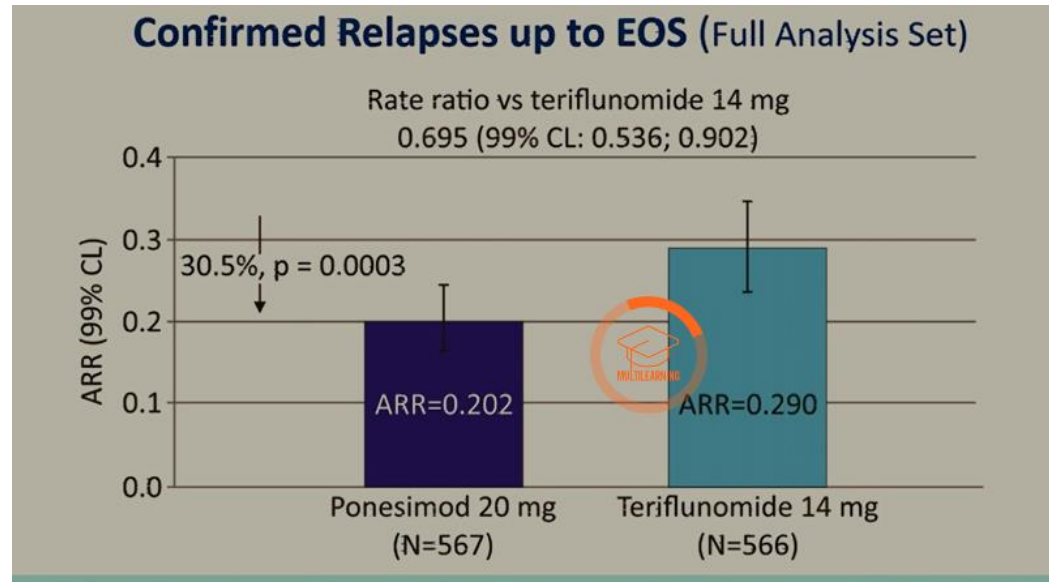
- > 2600 Patienten, Ozanimod
- 1° EP: jährliche Schubrate

## Ponesimod (OPTIMO)

- 1133 Patienten, Ponesimod
- 1° EP: jährliche Schubrate

## Ponesimod

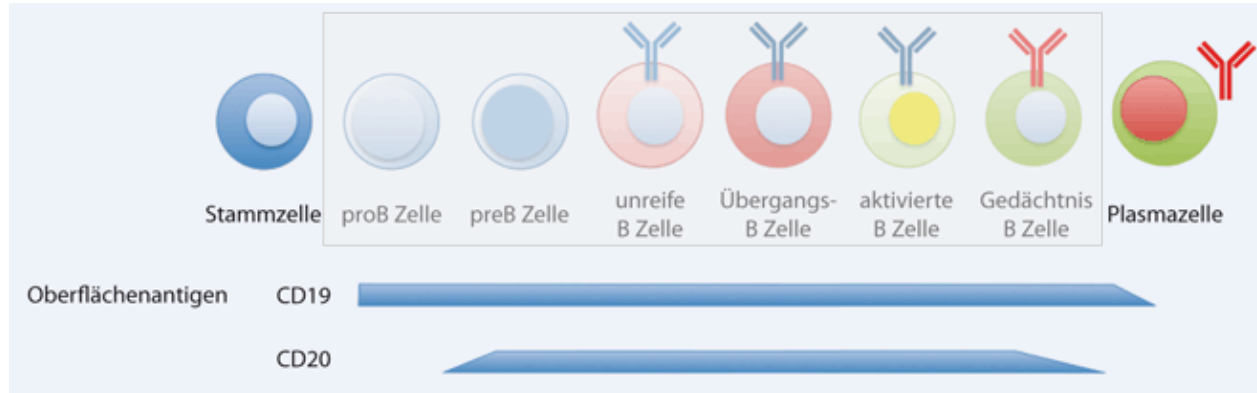
- 30% ↓ jährliche Schubrate



# ANTI-B-ZELL-THERAPIE

## Ocrelizumab, Ofatumumab

anti-CD20 monoklonale Antikörper

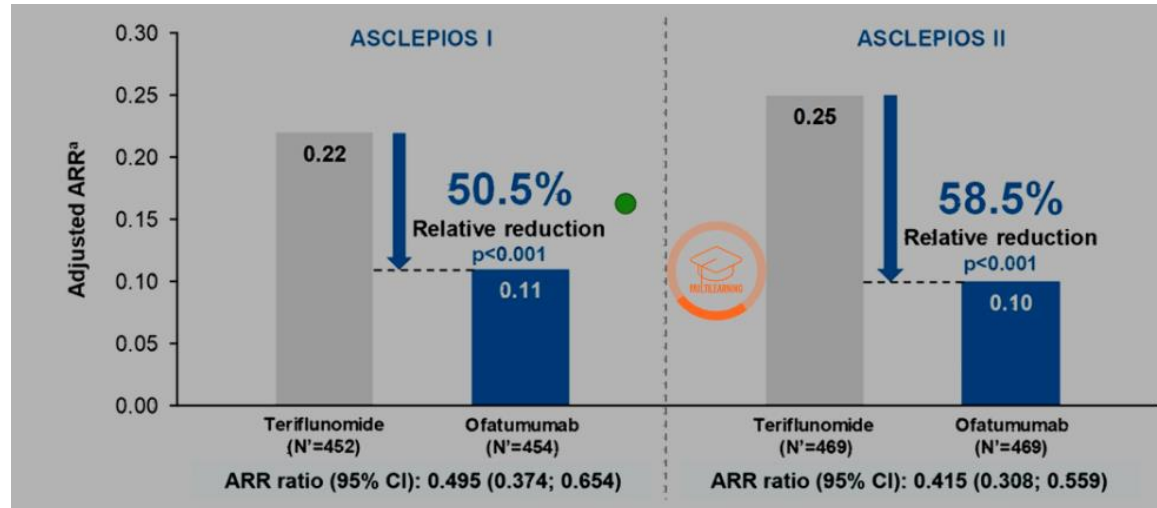


entfernen B-Zellen aus dem Blut

# ANTI-B-ZELL-THERAPIE

## Ofatumumab (ASCLEPIOS I & II, Phase-III-Studien)

- 1882 Patienten, Ofatumumab 20 mg **subkutan** alle 4 Wo. vs Teriflunomid
- 1° EP: jährliche Schubrate



# ANTI-B-ZELL-THERAPIE

## Rituximab (off-label)

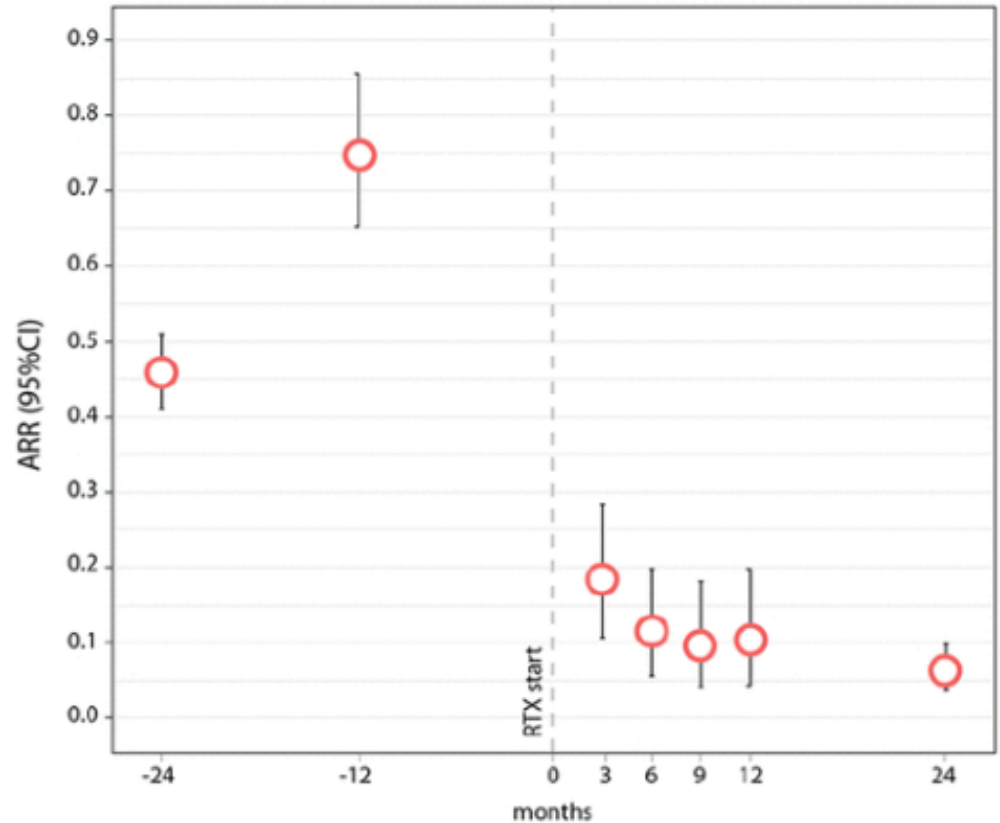
- Retrospektive Studie (Italien & Schweiz)
- Rituximab i.v. (unterschiedliche Schemata und Intervalle)
- 355/451 Patienten mit mindestens einmaliger Nachuntersuchung
- vornehmlich schubförmige MS (wenige Patienten SPMS o. PPMS)
- 1° EP: jährliche Schubrate



# ANTI-B-ZELL-THERAPIE

## Rituximab (off-label)

- Retrospektive Studie (Italien & Schweiz)
- Rituximab i.v. (unterschiedliche Schemata)
- 355/451 Patienten mit mindestens 2 EP
- vornehmlich schubförmige MS (wenig PPMS)
- 1° EP: jährliche Schubrate



# THERAPIEMÖGLICHKEITEN - EIN UPDATE

## Überblick

Allgemeines zur Therapie

Neues zu schubförmiger MS

**Neues zu chronischer MS**

Neues zur Sicherheit von MS-Medikamenten



SPMS  
sekundär chronisch

>>

PPMS  
primär chronisch

# THERAPIEMÖGLICHKEITEN - EIN UPDATE

## Überblick

Allgemeines zur Therapie

Neues zu schubförmiger MS

**Neues zu chronischer MS**

Neues zur Sicherheit von MS-Medikamenten



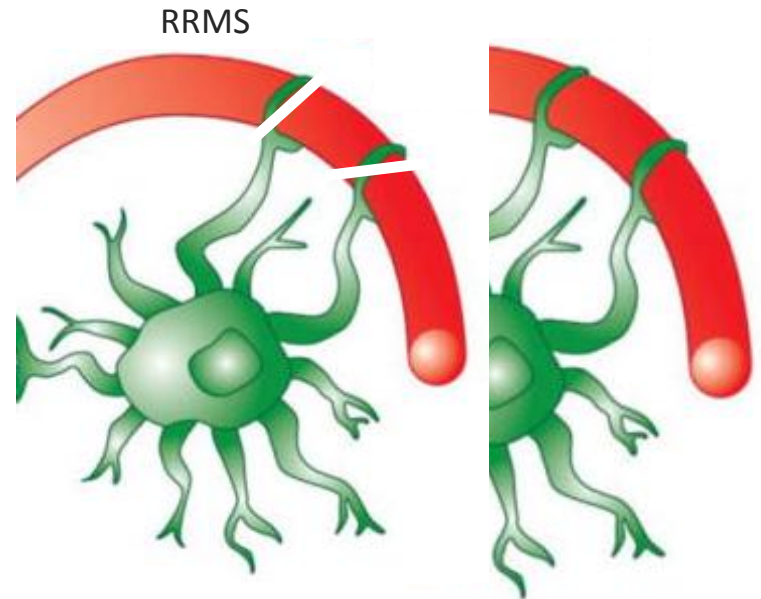
SPMS

sekundär chronisch

>>

PPMS

primär chron

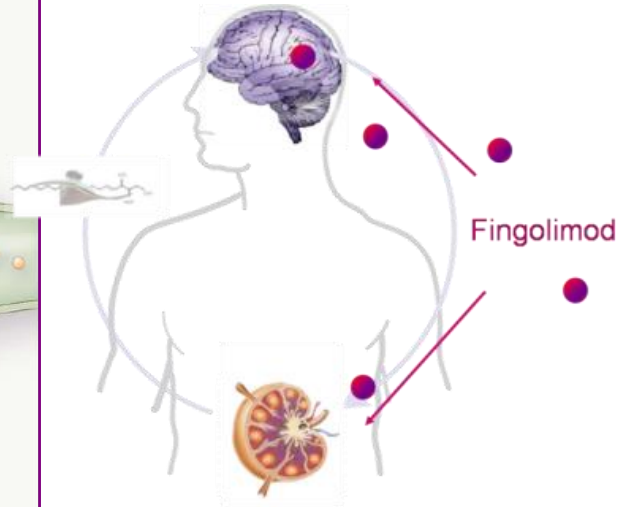
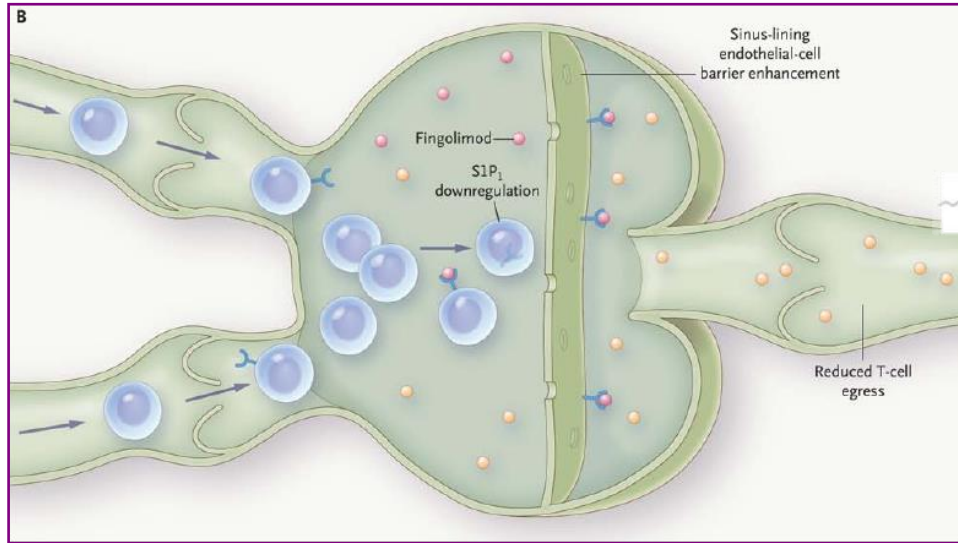


- Entzündung versteckt hinter dichter BH-Schranke
- für Medikamente schwer zugänglich

# NEUE S1P-REZEPTOR-MODULATOREN

Ozanimod, Ponesimod, **Siponimod**

Selektive Bindung an S1P1 & S1P5



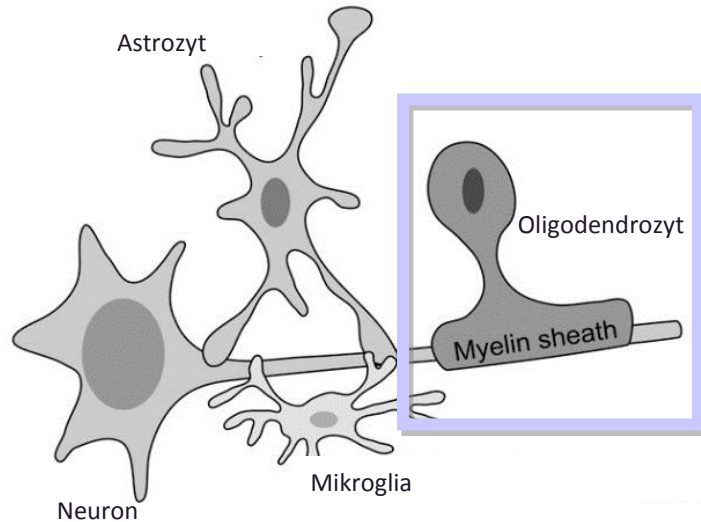
hält Immunzellen im Lymphknoten fest



# FÖRDERUNG REPARATURMECHANISMEN

Opicinumab (SYNERGY, Phase-II-Studie)

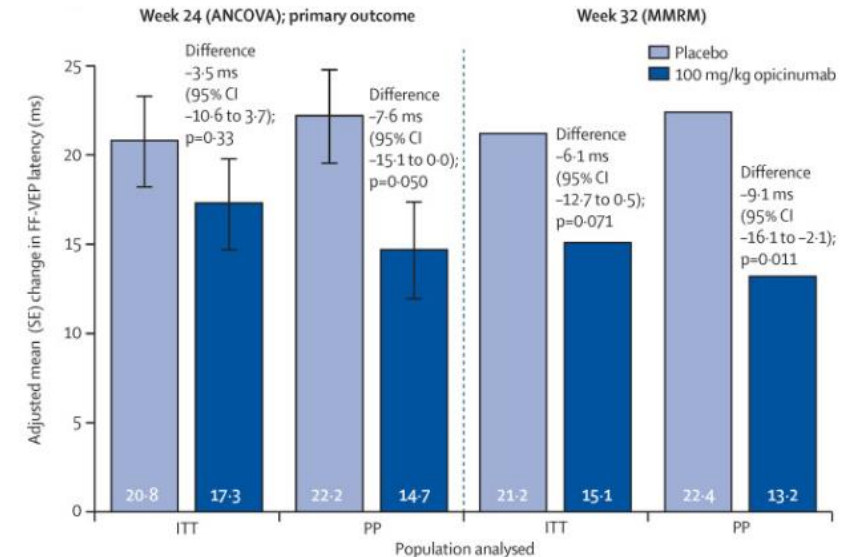
mAK gegen-Lingo (Remyelinisierung?)



Remyelinisierung findet auch in späten Krankheitssta

RENEW (Phase-II-Studie, n = 82)

Sehnervenentzündung



34% Verbesserung des VEP

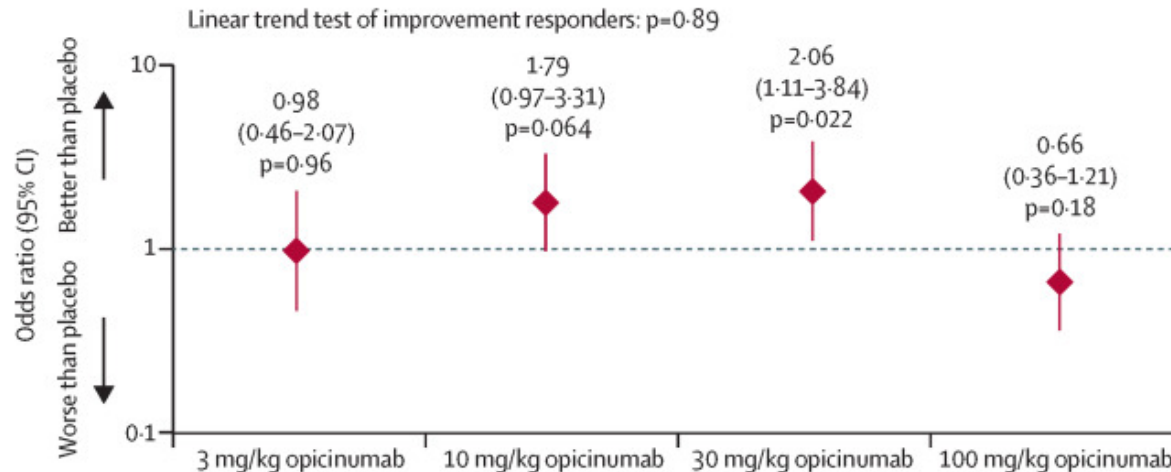
# FÖRDERUNG REPARATURMECHANISMEN

## Opicinumab (SYNERGY, Phase-II-Studie)

- Lingo: hemmt Reifung von Oligodendrozyten & Erholung von Nervensfortsätzen

### negativ

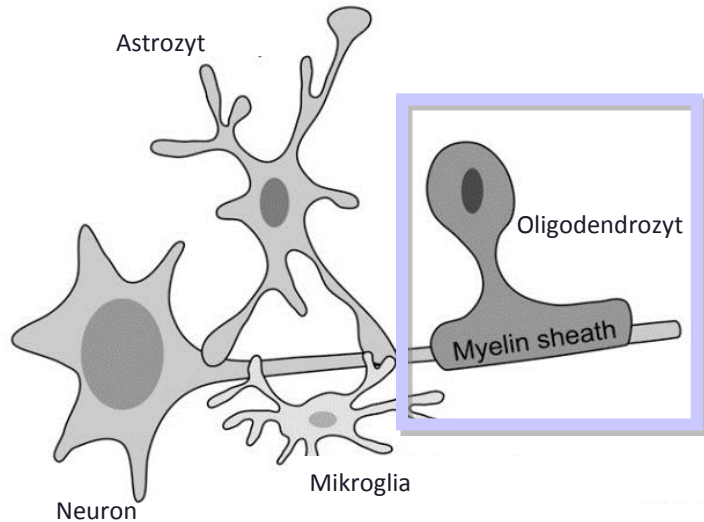
- Kein signifikanter Effekt im Linear Trend Test



# FÖRDERUNG REPARATURMECHANISMEN

## Clemastin (ReBuild, Cross-over-Pilotstudie)

- fördert in vitro Reifung von oligodendroglialen Vorläuferzellen



Remyelinisierung findet auch in späten Krankheitsstadien statt



# FÖRDERUNG REPARATURMECHANISMEN

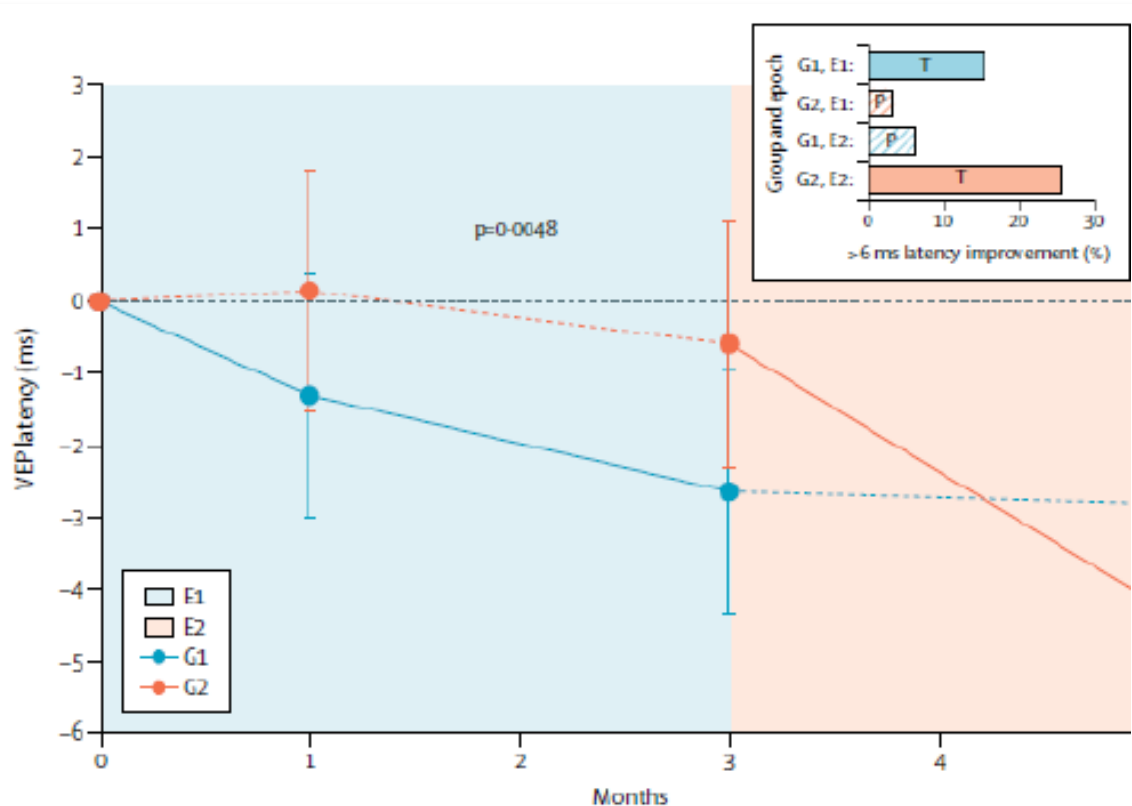
## Clemastin (ReBuild, Cross-over-Pilot-Studie)

- 50 Patienten mit Latenzverzögerung im VEP & > 15 Jahren Krankheitsdauer
- Clemastin-Fumarat 5.36 mg 2x/Tag über 90 Tage, dann Placebo 2x/Tag über 60 Tage oder umgekehrt
- 1° EP: Verkürzung der VEP-Latenz

# FÖRDERUNG REPARATURMECHANISMEN

## Clemastin (ReBuild, Cross-over)

- 50 Patienten mit Latenzver-
- Clemastin-Fumarat 5.36 mg  
60 Tage oder umgekehrt
- 1° EP: Verkürzung der VEP-

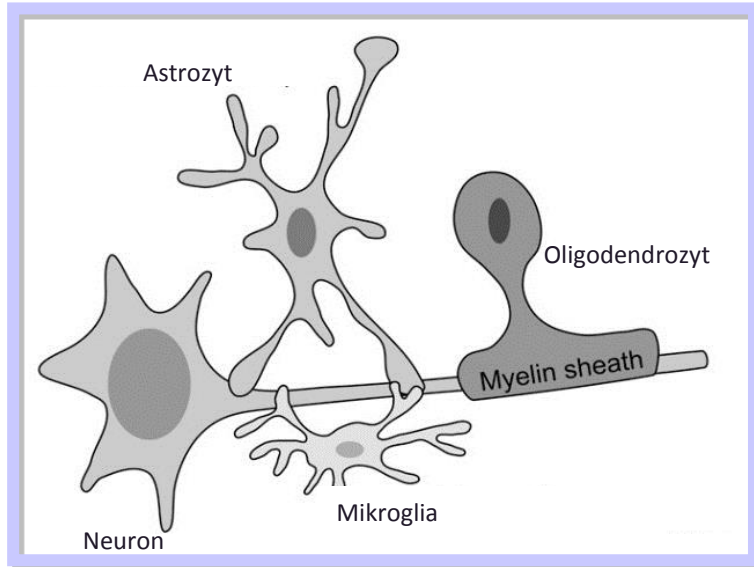


Reduktion der VEP-Latenz um 1.7 Sekunden

# FÖRDERUNG REPARATURMECHANISMEN

## Ibudilast (Phase-II-Studie)

- Neuroprotektive Effekte, Mechanismen unklar



Remyelinisierung findet auch in späten Krankheitsstadien statt

# FÖRDERUNG REPARATURMECHANISMEN

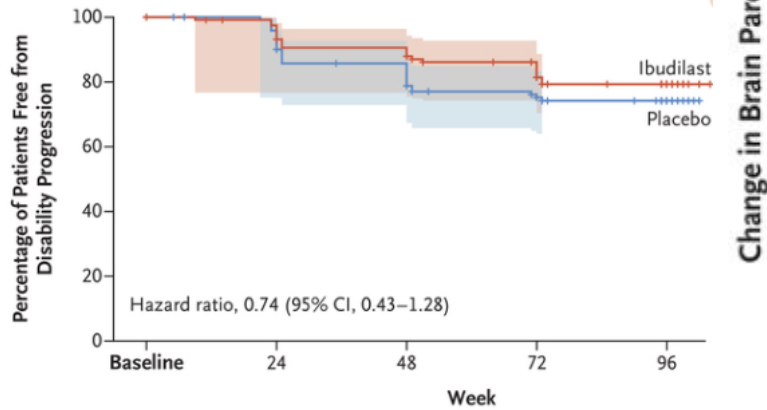
## Ibudilast (Phase-II-Studie bei SPMS & PPMS)

- Neuroprotektive Effekte, Mechanismen unklar
- 255 Patienten, Ibudilast bis 100 mg/Tag in 2-3 Dosen vs Placebo über 96 Wochen
- 1° EP: Effekt auf Hirnatrophie

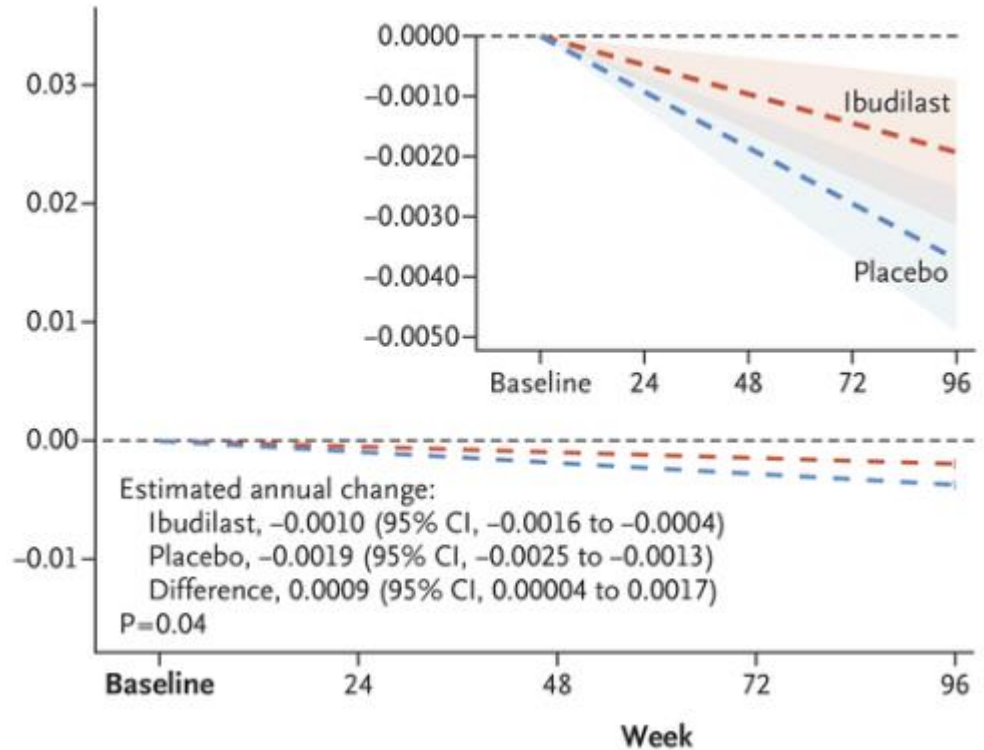
# FÖRDERUNG REPARATURMECHANISMEN

## Ibudilast (Phase-II-Studie bei SPMS)

- Neuroprotektive Effekte, Mechan
- 255 Patienten, Ibudilast bis 100 m
- Wochen
- 1° EP: Effekt auf Hirnatrophie



No. at Risk	Baseline	24	48	72	96
Ibudilast	121	114	103	91	64
Placebo	123	115	99	82	60



um 2.5 ml geringerer Verlust von Hirngewebe innerhalb von 2 Jahren

# THERAPIEMÖGLICHKEITEN - EIN UPDATE

## Überblick

Allgemeines zur Therapie

Neues zu schubförmiger MS

Neues zu chronischer MS

**Neues zur Sicherheit von MS-Medikamenten**

# NEUES ZUR SICHERHEIT



## Alemtuzumab

04/19: behördliche Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Lemtrada®

Eingeschränkte Anwendung nach

Berichten schwerwiegender Ereignissen

- schwere Herz-/Kreislauf-Erkrankungen (Herzinfarkt, Schlaganfall, Hirnblutung, Dissektionen, Lungenblutung) in den ersten Tagen nach Infusion
- autoimmun bedingte Leberschädigung mit tödlichem Ausgang
- hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) wenige Mo. - 4 J. nach Behandlung (systemische Entzündung, wenn nicht behandelt möglicherweise tödlich)

# NEUES ZUR SICHERHEIT



## Alemtuzumab

04/19: behördliche Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Lemtrada®

Eingeschränkte Anwendung nach

Berichten schwerwiegender Ereignissen

schwere Herz-/Kreislauf-Erkrankungen (Herzinfarkt, Schlaganfall, Hirnblutung)

20.01.2020 (Entscheidung EK), Anwendung bei

- hochaktiver MS trotz eines adäquaten Therapiezyklus mit mind. einem MS-Medikament
- primär bei rasch progredienter MS (mind. 2 Schübe in 1 J,  $\geq 1$  Gad+ Läsion oder sign.  $\uparrow$  T2-Läsionen)
- kontraindiziert bei
  - schweren & nicht ausgeheilten Infektionen
  - in der Vorgeschichte: unkontrollierter Hochdruck, Herzinfarkt, Schlaganfall, Dissektion
  - Gerinnungsstörung oder gerinnungshemmender Behandlung
  - zusätzlicher/n Autoimmunerkrankung/en



# NEUES ZUR SICHERHEIT

## Ocrelizumab & Rituximab, Ofatumumab

Risiko Hypogammaglobulinämie = Immunglobulin-Mangel



# HYPOGAMMAGLOBULINÄMIE

## Ocrelizumab-Studien (OPERA I & II, ORATORIO)

Innerhalb von 51/2 J. ↓ der Ig-Werte im Blut < unterer GW ca. 5% (IgG, IgA) & 29% (IgM)  
Trend zu häufigeren Infektionen (besonders bei IgG-Mangel)

## Rituximab (Langzeitbehandlung im Mittel 29 Mo.)

Bei 251 Patienten IgG-Mangel 6%

## Allgemein

Infektionsrisiko ↑: ca. 3fach bei IgG-Mangel, ca. 2fach bei IgM-Mangel

# NEUES ZUR SICHERHEIT

## PML-Inzidenz aktuell (Infektion durch JC-Virus)

### Natalizumab (Tysabri®)

- 825 (Stand 09/19)
- nach 8 - 148 Gaben
- Inzidenz leicht ↓ (2018: 4,17/1000 vs. 2019: 4,08/1000)

### Dimethylfumarat (Tecfidera®)

- 8 (Stand 01/20)

### Fingolimod (Gilenya®)

- 30 (Stand 10/19)

### Ocrelizumab (Ocrevus®)

- 8 (Stand 10/19)

Risiko ca. 1:10000  
und geringer

# NEUES VON KKNMS & DMSG

## Patientenhandbücher

**Alemtuzumab** Lemtrada®

**Cladribin** Mavenclad®

**Dimethylfumarat** Tecfidera®

**Teriflunomid** Aubagio®

**Glatirameracetat** Copaxone®

**Fingolimod** Gilenya®

**Natalizumab** Tysabri®

**Ocrelizumab** Ocrevus®

## Autoren

Prof. Dr. Christoph Heesen & Mitarbeiter, Ham

Prof. Dr. Uwe Zettl, Rostock

Universitätsklinikum Heidelberg | November 2018



Danke!