

# Therapie

**„So früh und konsequent wie möglich!“**



# Therapie

## MS ist (noch) nicht heilbar



Vorsicht bei Mittel und Methoden, die „**Wunderheilungen**“ versprechen

- Die **Schulmedizinische Behandlung** ist der wesentliche Faktor in der Therapie der primär pathogenen (krankmachenden) Mechanismen!
- Die „**ganzheitliche**“ **Betrachtung und Behandlung** beeinflusst wesentlich die Lebensqualität, die emotionale Stabilität mit entsprechend positiven Auswirkungen auf die Krankheit!

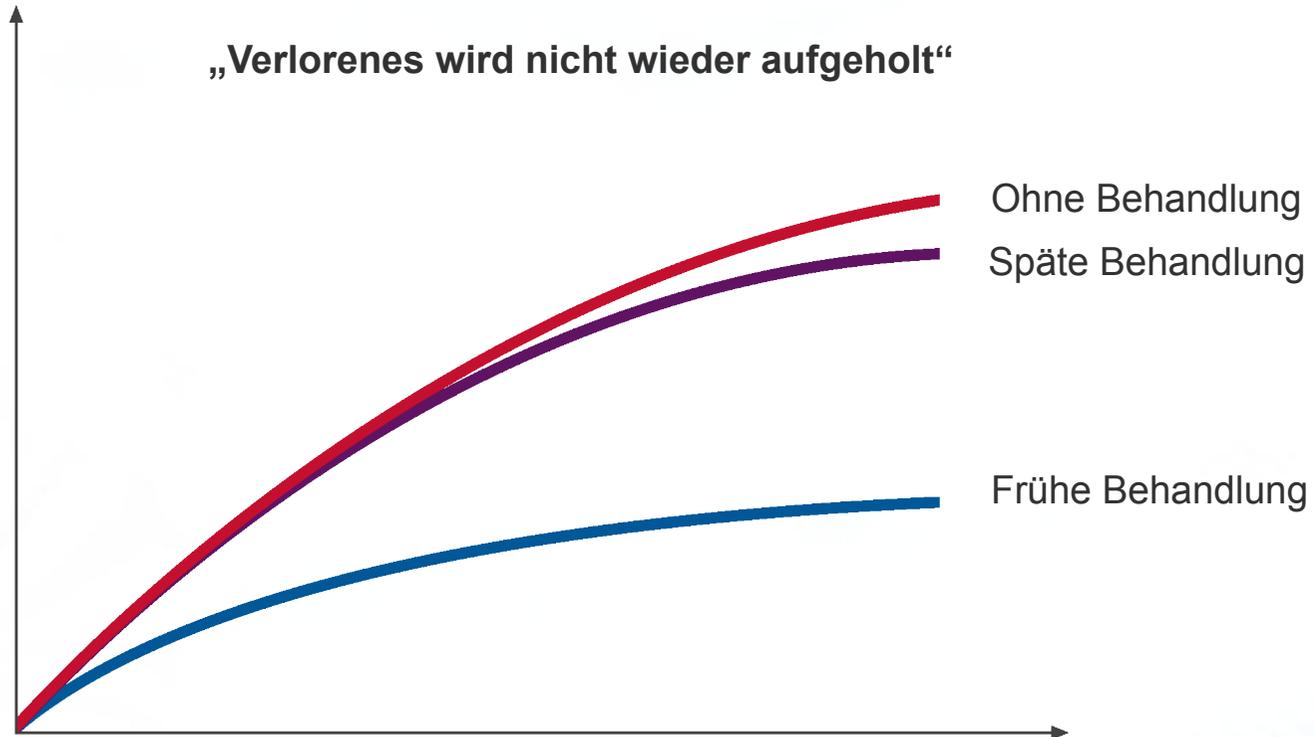


# Therapie

## Verlauf der MS und Therapieperspektiven

Zunahme der Behinderung

„Verlorenes wird nicht wieder aufgeholt“



Ohne Behandlung  
Späte Behandlung

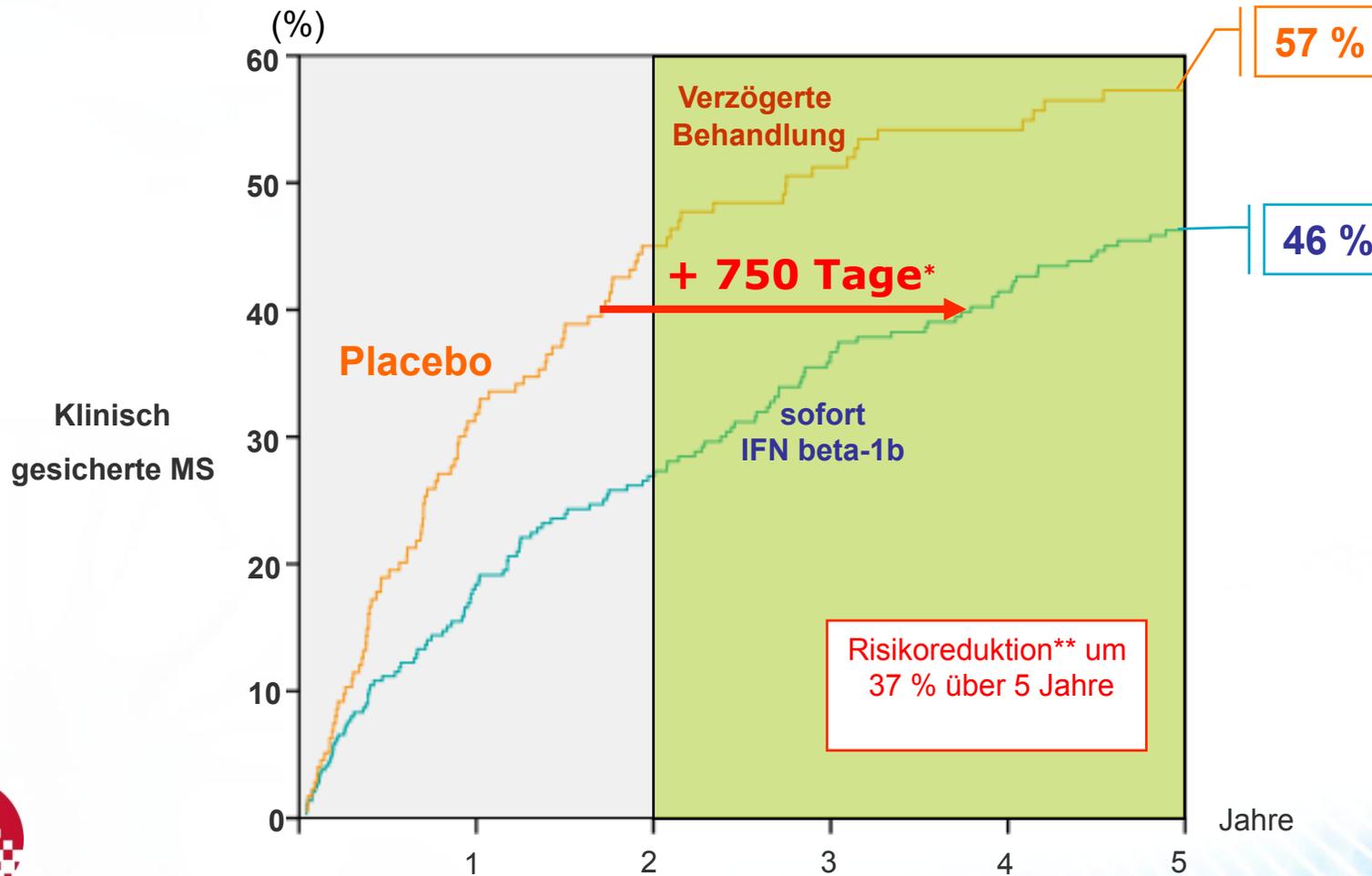
Frühe Behandlung

Zeit



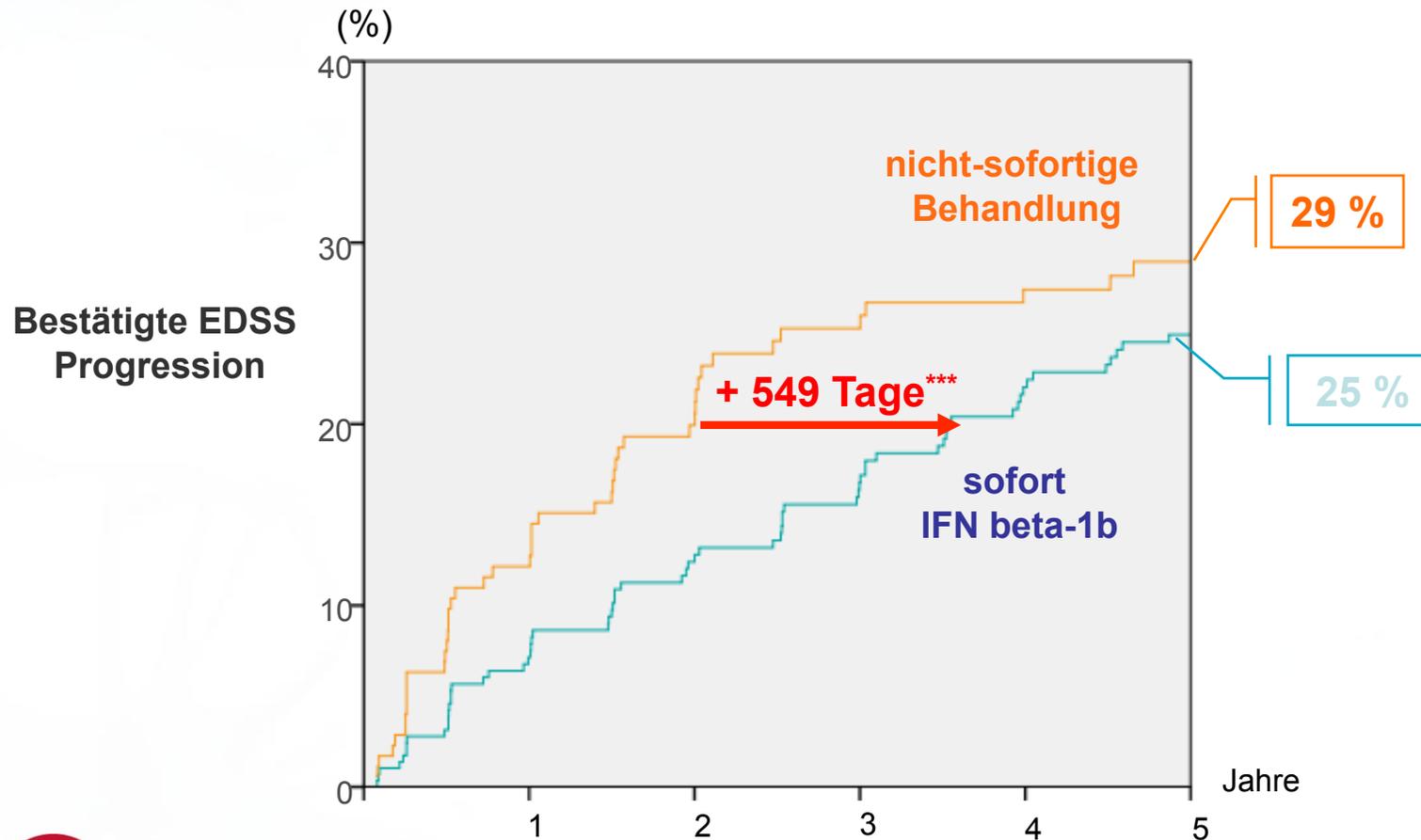
# Therapie - „Verlorenes wird nicht wieder aufgeholt“

Sofortige Behandlung = Verzögerte Krankheitsentwicklung



# Therapie - „Verlorenes wird nicht wieder aufgeholt“

**Sofortige Behandlung = Verzögerung der EDSS-Progression**

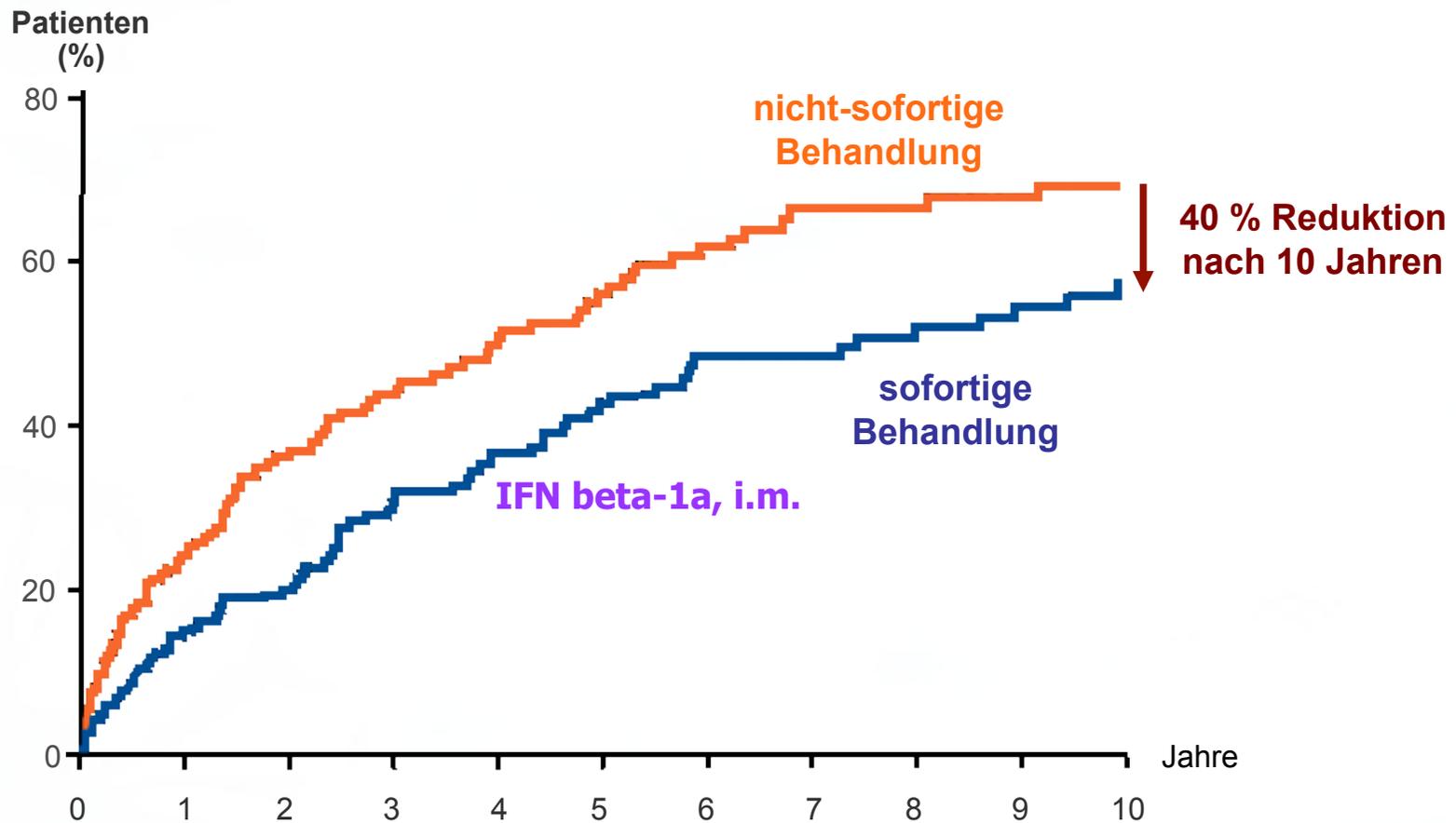


- \* Hauptanalyse ohne außerplanmäßige Visiten
- \*\* Proportionale Hazard-Regression, bereinigt um das Volumen an T2-Läsionen
- \*\*\* 20. Perzentile

Freedman et al., Poster 901, ECTRIMS, 17.-20.09.2008, Montreal (CAN)



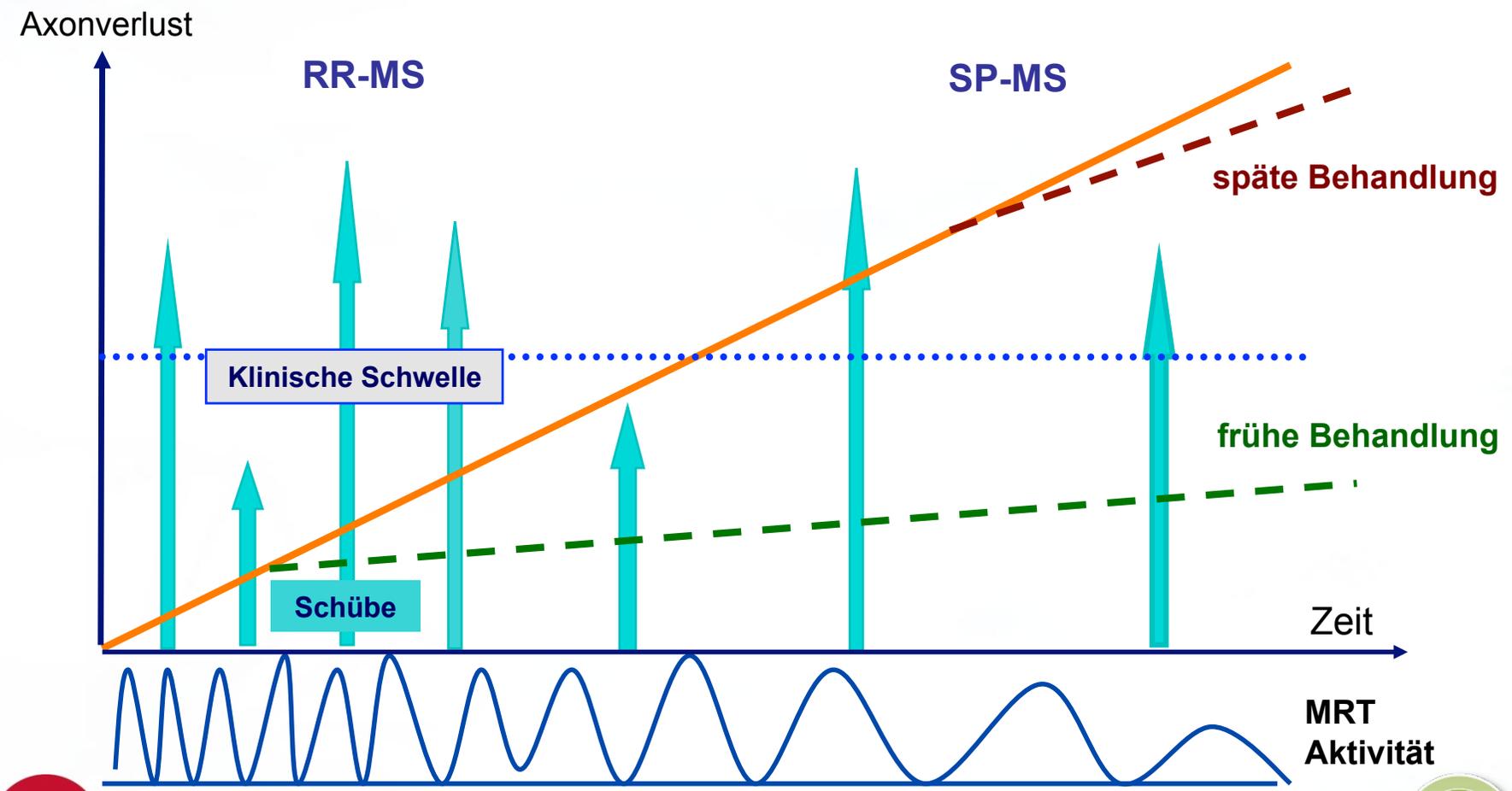
# Therapie - „Verlorenes wird nicht wieder aufgeholt“



Champions Extension Study:  
10 year Follow-up after a Clinically Isolated Syndrome (CIS) in High Risk Patients  
(Kinkel et al., AAN 2009)

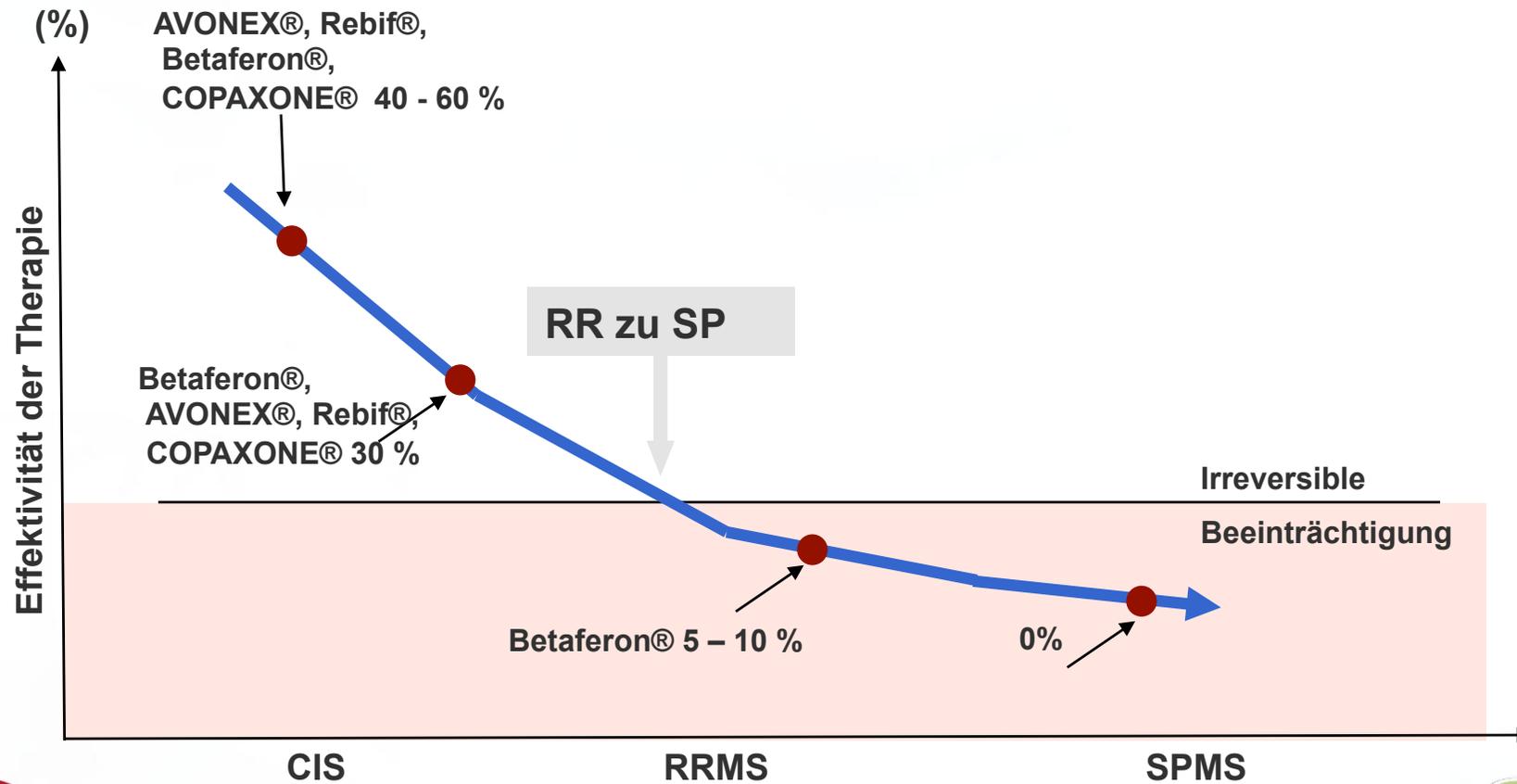


# Therapie Richtlinien - „Früh und konsequent behandeln“



# Therapie Richtlinien - „Früh und konsequent behandeln“

## Basistherapie: Wirksamkeitsverlust bei Fortschreiten der Erkrankung

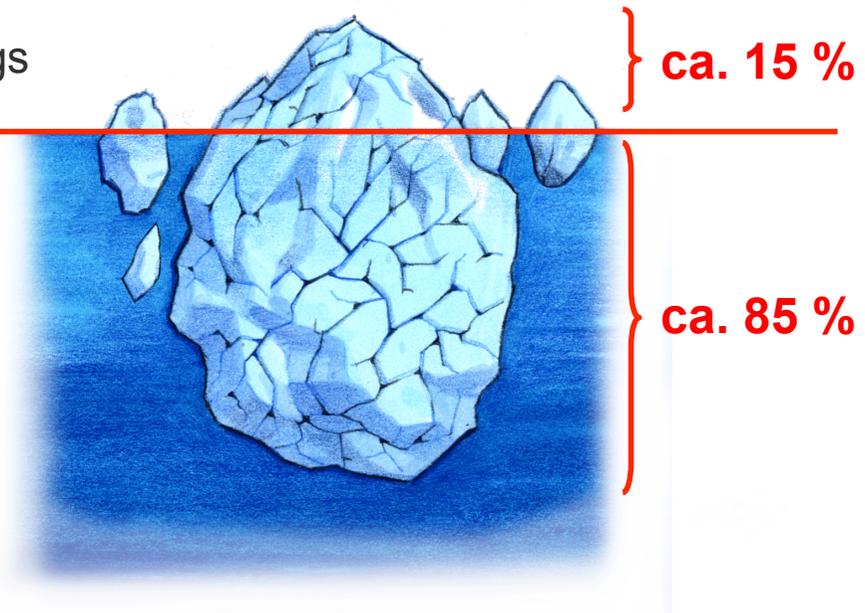


## Therapie Richtlinien

### MS ist immer aktiv!

Schübe sind nur die Spitze des Eisbergs

Zwischen den Schüben kommt die MS  
nicht zum Stillstand



# Therapie

## Zielsetzung der MS-Therapie

„Das Fortschreiten der Erkrankung verhindern“

### **Ebene 1: Kurzfristig**

- Hemmung entzündlicher Vorgänge im ZNS

### **Ebene 2: Mittelfristig**

- Weniger und leichtere Schübe
- Therapie von Begleitstörungen

### **Ebene 3: Langfristig**

- Fortschreiten der MS so lange wie möglich aufhalten
- Stabilisierung der funktionellen Beeinträchtigungen
- Hilfsmittelversorgung



## Therapieziel - „Das Fortschreiten der Erkrankung verhindern“

### Behandlungsstrategien

#### Basistherapie

Langfristig den Verlauf beeinflussende Therapie

#### Akuttherapie

Kurzfristige Behandlung eines akuten Schubs

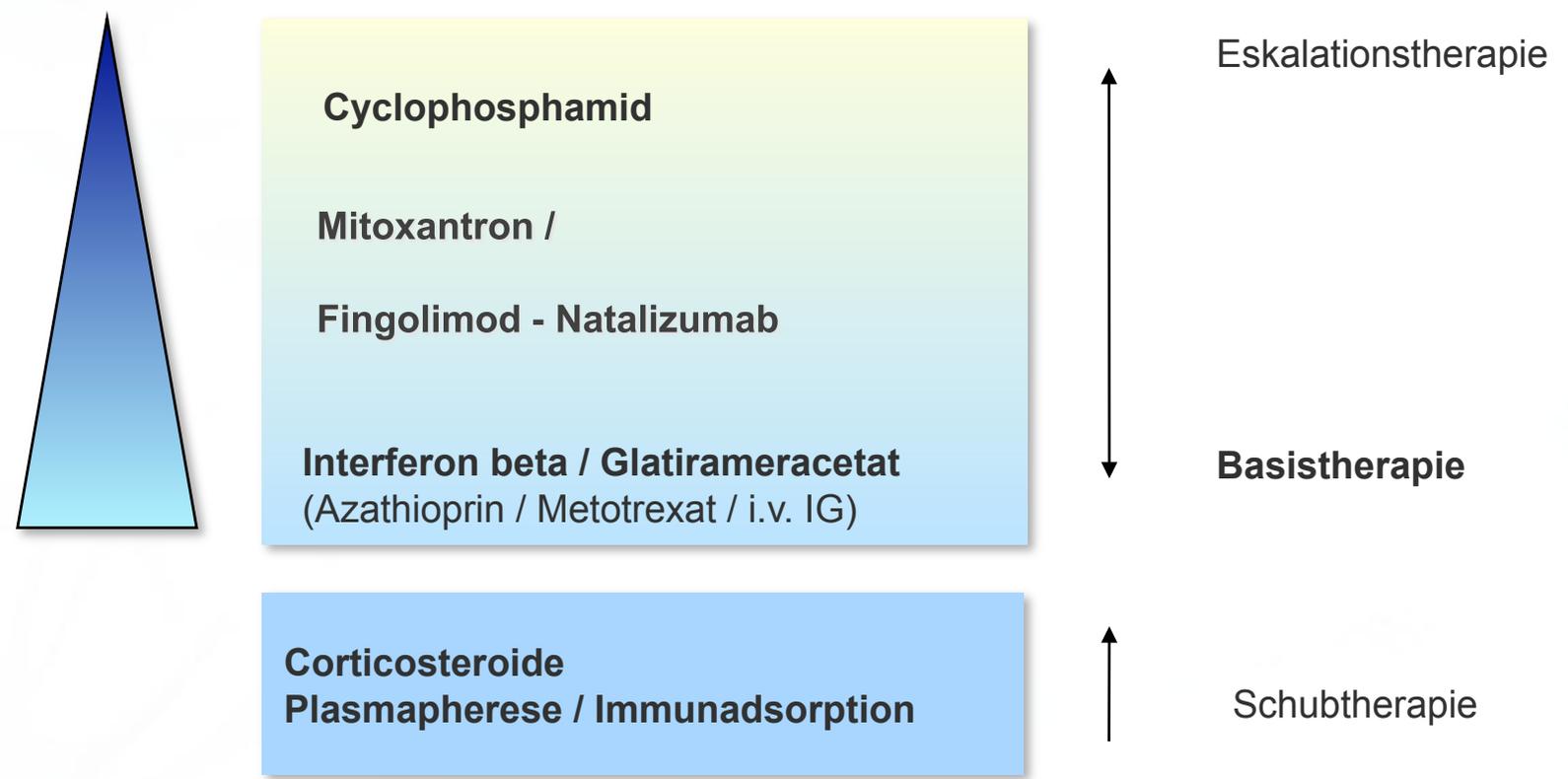
#### Symptomatische Therapie

Therapie der Begleiterkrankungen

#### Unterstützende Maßnahmen



# Therapie



## Basistherapie - Immunmodulatoren

Interferon beta-1a

**AVONEX**  
(interferon beta-1a)

NEW FORMULATION  
**Rebif**

Interferon beta-1b

**BETA**FERON®

**EXTAVIA**®  
interferon-beta-1b FOR SC INJECTION

Glatirameracetat

**COPAXONE**  
Glatirameracetat

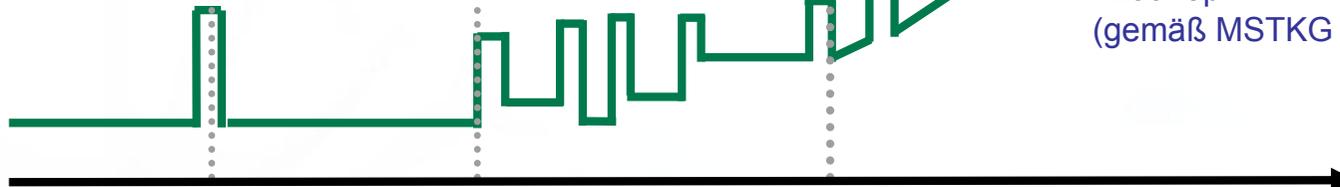


# Basistherapie – zugelassene Indikationen

**CIS**  
mit Hochrisiko, eine klinisch gesicherte MS zu entwickeln

**schubförmig remittierend**

**sekundär progredient**  
mit Schüben



Azathioprin  
(gemäß MSTKG nur Reservepräparat)



## Basistherapie – Immunmodulatoren, Immunsuppressiva

- **Immunmodulatoren:**

- Die durch die MS falsch programmierte Immunantwort wird korrigiert (beeinflusst)!

- **Immunsuppressiva:**

- Hemmen das Wachstum der Zellen des Abwehrsystems (Immunsystem).
- Es wird die Bildung von Antikörpern gegen Markscheiden gehemmt!
- Neben Ralenova® (Mitoxantron) hat Azathioprin als orale Medikation im Jahr 2000 eine Zulassung erhalten!

- **Längerfristige Einnahme ist notwendig!**



## Basistherapie – Immunmodulatoren (Interferon)

### Wirkung

verringert ...



- ... die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke für autoreaktive Zellen
- ... die Aktivierung und Vermehrung von Entzündungszellen
- ... die Produktion entzündungsfördernder Botenstoffe (Zytokine)

erhöht ...

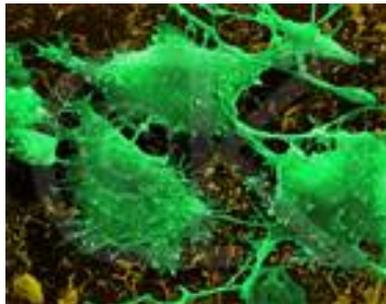


- ... die Produktion entzündungshemmender Botenstoffe
- ... die Aktivierung von Suppressor-Mechanismen

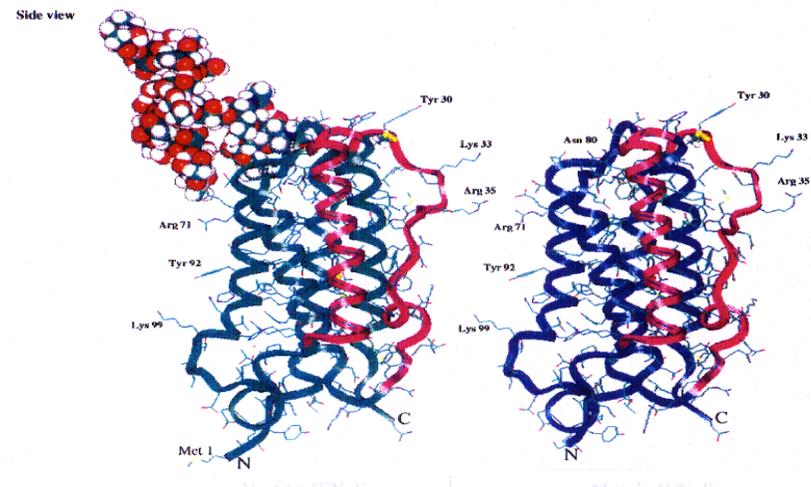


## Basistherapie – Immunmodulatoren (Interferon)

### Herstellungsvarianten



CHO



IFN beta-1a

IFN beta-1b



E.coli

- IFN-beta 1a ist identisch zum natürlichen humanen IFN-beta
- Glykosylierung erhöht Wasserlöslichkeit, Temperaturstabilität und Verträglichkeit



## Basistherapie – Immunmodulatoren (Interferon)

### Kontraindikationen – Probleme

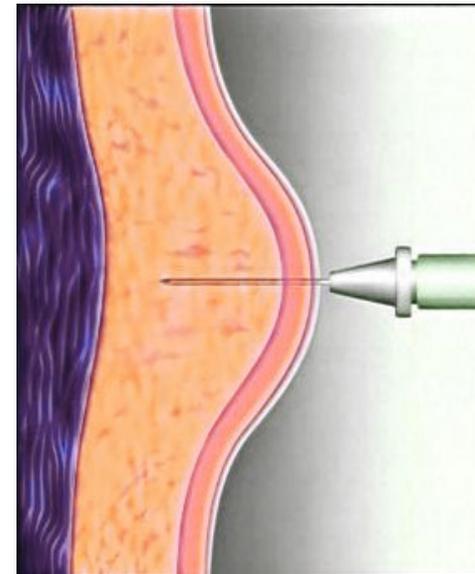
- Schwangerschaft und Stillzeit !?
- **Leberinsuffizienz** (vorübergehende Leberwerterhöhung zu Beginn der Therapie)
- **Allergie gegen Interferon oder Humanalbumin**
- **Abfall der weißen Blutkörperchen / Blutplättchen** oder Anämie (selten)
- **Bildung von neutralisierenden Antikörpern**
- Vorübergehende **Verstärkung spastischer Paresen** zu Beginn der Therapie



## Basistherapie – Immunmodulatoren (Interferon)

### Nebenwirkungen

- Grippeähnliche Symptome (70 %)
- Hautrötungen\*
- Schwellungen\*
- Entzündungen\*
- Juckreiz\*



\* An der Einstichstelle (subkutan deutlicher als bei intramuskulärer Injektion)

Bei nicht tolerablen lokalen Nebenwirkungen unter subkutaner Injektion  
-> Umstellung auf intramuskuläre Applikation.

## Basistherapie – Immunmodulatoren (Interferon)

### Nebenwirkungen

#### Maßnahmen

- Anleitung zur Injektion genau beachten (hygienische Bedingungen einhalten)
- Injektionsstellen wechseln
- Injektionslösung körperwarm injizieren
- Sanfte Massage der Injektionsstelle mit einem Wattebausch
- Kühlung der Haut vor und nach Injektion
- Injektionen am späten Abend (Nebenwirkungen verschlafen)
- Gegebenenfalls „trockene“ Injektion empfehlen
- Zwei Stunden vor (und evtl. auch nach) Injektion vorbeugend mit Grippemitteln behandeln (Ibuprofen oder Paracetamol)



## Basistherapie – Immunmodulatoren (Interferon)

### Weitere Nebenwirkungen

- Allergische Reaktionen
- Veränderungen des Blutbildes
  - Abnahme der weißen Blutkörperchen („Abwehr“)
  - Abnahme der Blutplättchen („Blutgerinnung“)
- Leberwert-Veränderungen
- Evtl. depressive Symptome (?)
- Neutralisierende Antikörper – Wertigkeit?

***Kein Interferon in der Schwangerschaft und Stillzeit***



## Basistherapie – Immunmodulatoren (Glatirameracetat)

### Präparateprofil

- Verschiebung der T-Helferzellen: zytotoxisch / protektiv
- Induktion neurotropher Faktoren?
- 20 mg 1 x tgl. s.c.



## Basistherapie – Immunmodulatoren (Glatirameracetat)

### Nebenwirkungen

- Unmittelbar: Allergische Reaktion (SPIRS)\*
- Rötung im Gesicht und/oder Körper
- Unwohlsein, beschleunigter Herzschlag
- Schmerzen im Brustbereich
- Atemnot
- Langfristig: Hautkomplikationen (Rötung, Lipoidnekrosen)

**Kein COPAXONE® in der Schwangerschaft und Stillzeit**



\*Systemisches Post-Injektions-(Reaktions-) Syndrom



## MS-Prognose

### Günstige Faktoren:

- Erhaltene Gehfähigkeit
- Ein Alter von unter 35 Jahren bei Beginn der Erkrankung
- Nur sensible neurologische Ausfälle
- Kurze Dauer des letzten Schubes
- Monosymptomatischer d. h. nur durch ein Symptom gekennzeichnete Beginn der MS



## MS-Prognose

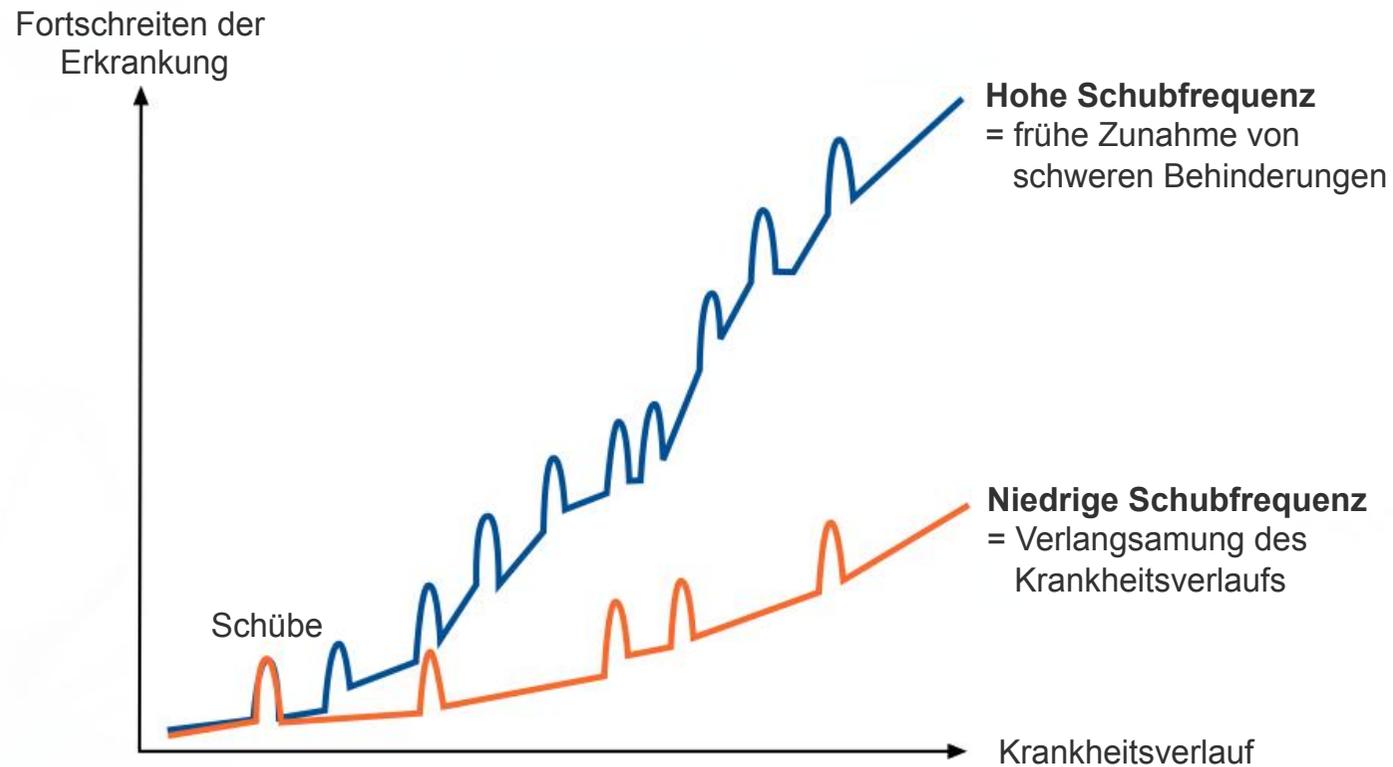
### Ungünstige Faktoren:

- Rasche Schubfolge zu Beginn der Erkrankung
- Lange Dauer einzelner Schübe
- Frühe motorische Ausfälle und Kleinhirn-Symptome (Koordinations-, Artikulationsstörungen)
- Schlechte Rückbildung nach ersten Schüben
- Anfänglich ausgedehnte entzündliche Defekte in der cMRT an vielen Stellen im ZNS (Gehirn, Rückenmark)



# Schubtherapie - Kortikosteroide

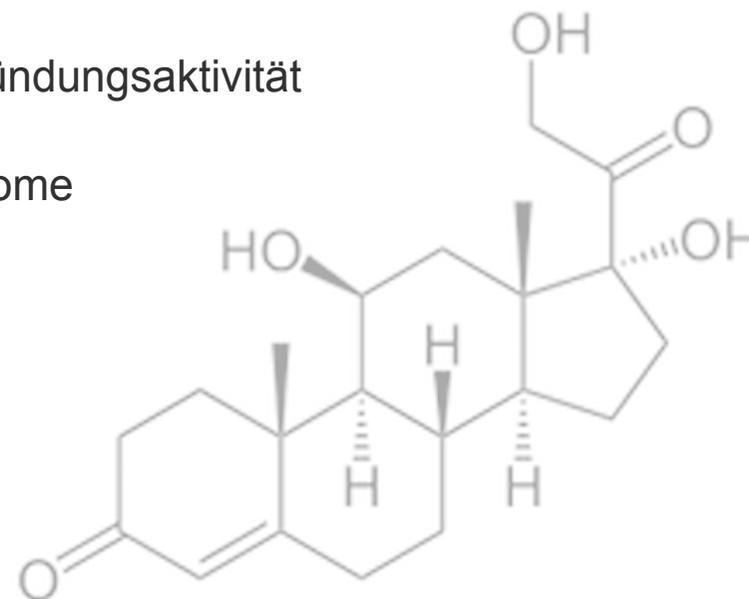
## Schubrate - Krankheitsprogredienz



## Schubtherapie - Kortikosteroide

Kortison i. v. / evtl. oral (hochdosiert) / auch intrathecal anwendbar

- Ziel: Verkürzung der Schubdauer
- Verminderung der Entzündungsaktivität
- Rückbildung der Symptome



Chemische Formel



## Schubtherapie - Kortikosteroide

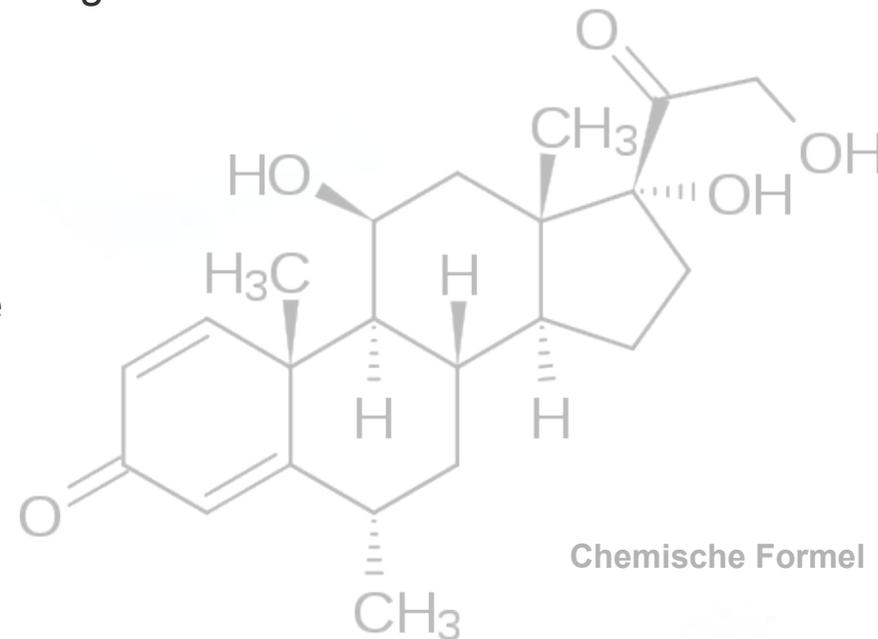
Methylprednisolon 1000 mg für 3 - 5 Tage  
großzügige Indikationsstellung, früher Beginn



ggf. wiederholte Pulstherapie  
nach 14 Tagen



ggf. Plasmapherese  
oder Immunadsorption



Indiziert ist eine **Plasmapherese** oder die **Immunadsorption** bei bestimmten unter Kortison therapieresistenten Schüben (Typ II MS – Complement-vermittelt) (bis 28 Tage nach Schubbeginn sinnvoll).



## Schubtherapie - Kortikosteroide

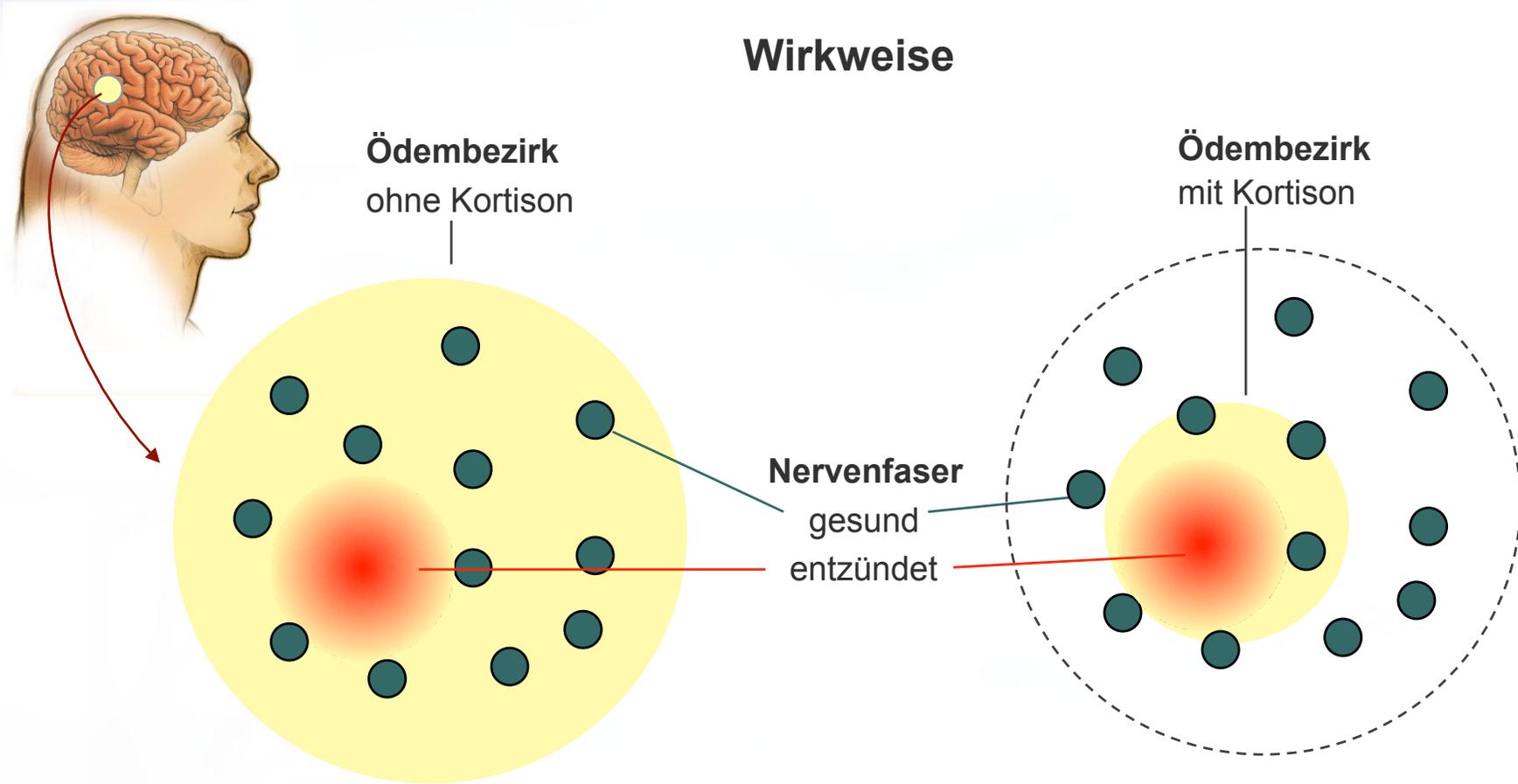
### Aktuelle Therapieschemata der Kortikosteroidtherapie

- Pulstherapie
  - 3 - 5 Tage 1000 mg (2000 mg) intravenös
  - 3 - 5 Tage 120 mg oral
- „Kortison Kur“
  - 3 - 5 Tage 1000 mg (2000 mg) i.v., danach Ausschleichen über 1 - 2 Wochen
  - 3 - 7 Tage 120 mg oral, danach Ausschleichen über 1 - 2 Wochen
- Kortison intrathekal
  - 40 mg Volon A Kristallsuspension appliziert in den Liquor
- Magenschutz (z. B. Omeprazol 20 mg) während der Therapie
  - 40 mg Volon A Kristallsuspension appliziert in den Liquor
- Thromboseprophylaxe (Heparin s.c.)



# Schubtherapie - Kortikosteroide

## Wirkweise



## Schubtherapie - Kortikosteroide

### Therapeutische Konsequenz

#### Axonaler Untergang ...

... in hohem Maß bereits früh in der Erkrankung

... steht im Zusammenhang mit Entzündung



**Antientzündliche Therapie der MS so früh wie möglich beginnen!  
Der akute Schub ist ein Notfall.**



# Eskalationstherapie

- Ralenova® (Mitoxantron)
- Fingolimod (Gilenya)
- Tysabri® (Natalizumab)
- Gilenya. (Fingolimod)



## Eskalationstherapie

### Mitoxantron (Ralenova®)

#### Wirkung

- Zytostatikum
- Hemmung der Nukleinsäuresynthese
- Bei hochaktiver, schubförmiger MS
- 12 mg/m<sup>2</sup> KOF, nach Stabilisierung Deeskalation 5 mg/m<sup>2</sup>

#### • Nebenwirkungen

- Kardiotoxizität, max. 100- (140) mg/m<sup>2</sup> KOF (Ultraschall des Herzens)
- Übelkeit ... (Paspertin®, Zofran®)
- Infertilität ... (ggf. Spermakonservierung)
- Leukämierisiko ... (Blutbild- und Laborkontrollen)
- Karzinomrisiko ... (klinische Kontrolle)



## Eskalationstherapie

### Natalizumab (Tysabri®)

- 300 mg 1x / Monat i.v.
- Schubreduktion ~ 68 %

#### Wirkung

- Monoklonaler Antikörper verhindert:
  - Leukozytenpassage durch Blut-Hirn-Schranke
  - Migration von Leukozyten in das Gewebe
  - Beeinflussung der Entzündung im ZNS

#### Nebenwirkungen

- Harnwegsinfekt, Arthralgien
- allergische Reaktion
- neutralisierende Antikörper ~ 6 %
- progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)
- Leberschäden?

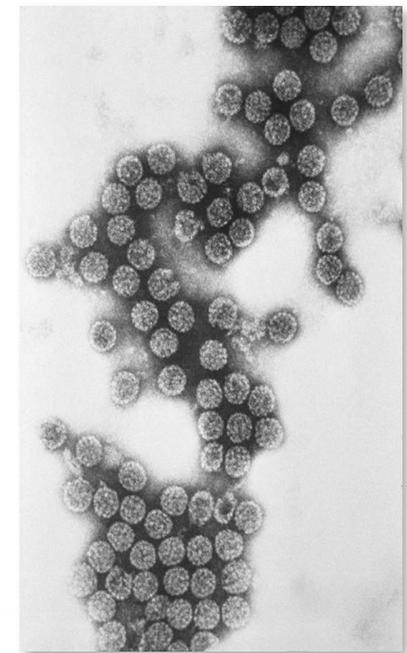


## Eskalationstherapie

### Natalizumab (Tysabri®)

#### Progressive Multifokale Leukenzephalopathie (PML)

- JC-Virus (John Cunningham)
- Polyomavirus, Durchseuchung ~ 80 %
- Reaktivierung durch Immunsuppression bzw. i. R. der Tysabri®-Therapie durch die Abdichtung der Blut-Hirn-Schranke
- Subakute Demyelinisierung der weißen Substanz
- HOPS, Sehstörung, Paresen, zerebelläre Symptome, Anfälle
- **Aktuell (Dezember 2011)**  
193 Fälle bei über 92000 behandelten Patienten weltweit  
71 aus den Vereinigten Staaten; 112 aus der EU; 10 aus anderen Ländern ; 39 Patienten sind verstorben (20%)



Polyomaviren



## Eskalationstherapie

### Fingolimod (Gilenya®)

- 0,5 mg 1x / täglich oral.
- Schubreduktion ~ 70 % (je nach Studie)

#### Wirkung

- Fingolimod verhindert das Auswandern von zirkulierender Lymphozyten aus den Lymphknoten und sorgt damit für eine reduzierte Entzündungsaktivität im Gehirn

#### Nebenwirkungen

- Aufgrund des spez. ifischen Wirkmechanismus ist auf Herzfrequenz und Blutdruck, Lungenfauf unktion, Makulaödem, •Infekte, Malignome, Leberwerte



## Spezielle Therapie

### Intravenöse Immunglobuline G (Ivlg)

#### Immunglobuline

- Eiweißbestandteile im Blutplasma
- Antikörper (Immunantwort)

#### Herstellung

- Reinigung aus menschlichem Spenderplasma
- Verschiedene Chargen (Wirkungsunterschiede)
- Risiko von Infektion und Abwehrreaktion

#### Behandlung

- Keine Zulassung
- Infusionsbehandlung (Abstand von 3 - 6 Wochen)

