

Multiple Sklerose - Forschung

Dr. Ch. Kamm

 **INSELSPITAL**
UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL

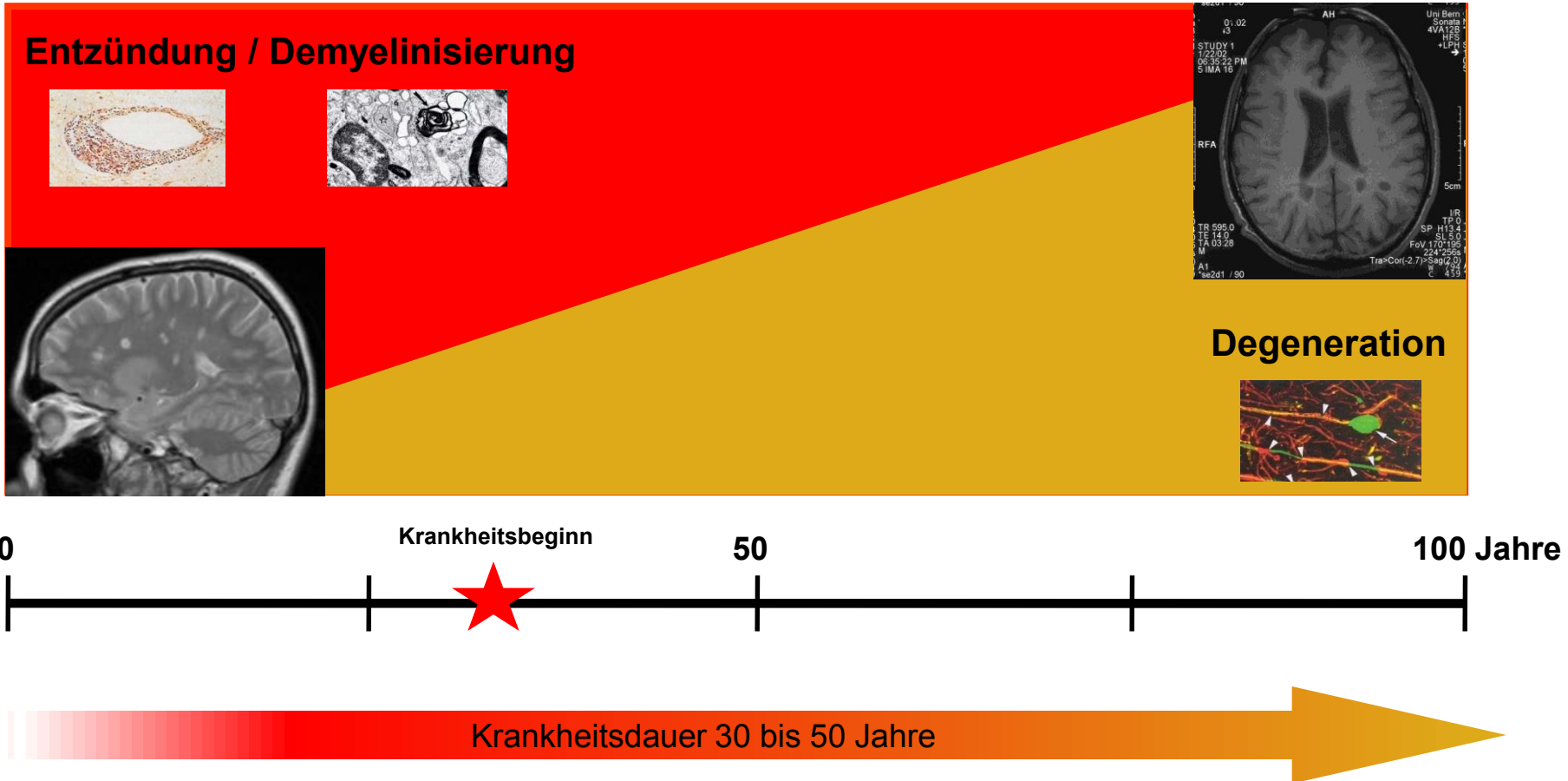
u^b

b
**UNIVERSITÄT
BERN**



Department of Neurology

Multiple Sklerose = Chronisch-entzündliche Erkrankung des Zentralen Nervensystems (=Autoimmunerkrankung)



Trapp et al. *Curr Opin Neurol.* 1999;12:295; Trapp et al. *J Neuroimmunol.* 1999;98:49; Trapp et al. *Neuroscientist.* 1999;5:48.

Schubförmige Verlaufsformen

McDonalds-Kriterien 2010¹
1 klinischer Schub
1 MRI

CIS*

Schubförmige MS
(RRMS)

Sekundär progrediente MS
(SPMS)



*CIS = Klinisch isoliertes Syndrom, ¹Polmann 2011

Primär progrediente Multiple Sklerose

... weiterhin keine Therapie ...



Rituximab (Hawker 2009):

- insgesamt nicht wirksam
- Subgruppe mit KM-aufnehmenden Läsionen und/oder < 51 Jahre:
 - signifikant langsamere Krankheits-Progression

Basistherapie

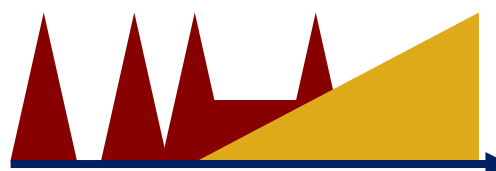
Eskalationstherapie

	Avonex®	Betaferon®	Rebif®	Copaxone®	Gilenya®	Aubagio®	Tecfidera®	Lemtrada®	Tysabri®	Novantron®
Substanz	Interferon-β-1a	Interferon-β-1b	Interferon-β-1a	Glatiramer acetate	Fingolimod	Teriflunomid	Dimethyl-Fumarat	Alemtuzumab	Natalizumab	Mitoxantron
Zulassung	1996 1997 (CH)	1993 1995 (CH)	1999 (CH) 2002	1996 1999 (CH)	02/2011	11/2013	08/2014	12/2014	2007 (CH)	2002
Dosierung	30 µg/6 MIU	250 µg/8 MIU	44 µg/12 MIU	20 mg	0.5 mg	7 und 14 mg	240mg	12mg	300 mg	12 mg/m ²
Anwendung	im	sc	sc	sc	oral	oral	oral	iv	iv	iv
Frequenz	1x/Woche	jeden 2. Tag	3x/Woche	täglich	1x/Tag	1x/Tag	2x/Tag	1x/Jahr	1x/Monat	2-6x/Jahr
Indikation	CIS RRMS	CIS RRMS SPMS	CIS RRMS SPMS	CIS RRMS	RRMS	RRMS	RRMS	RRMS*	RRMS**	RRMS** SPMS**

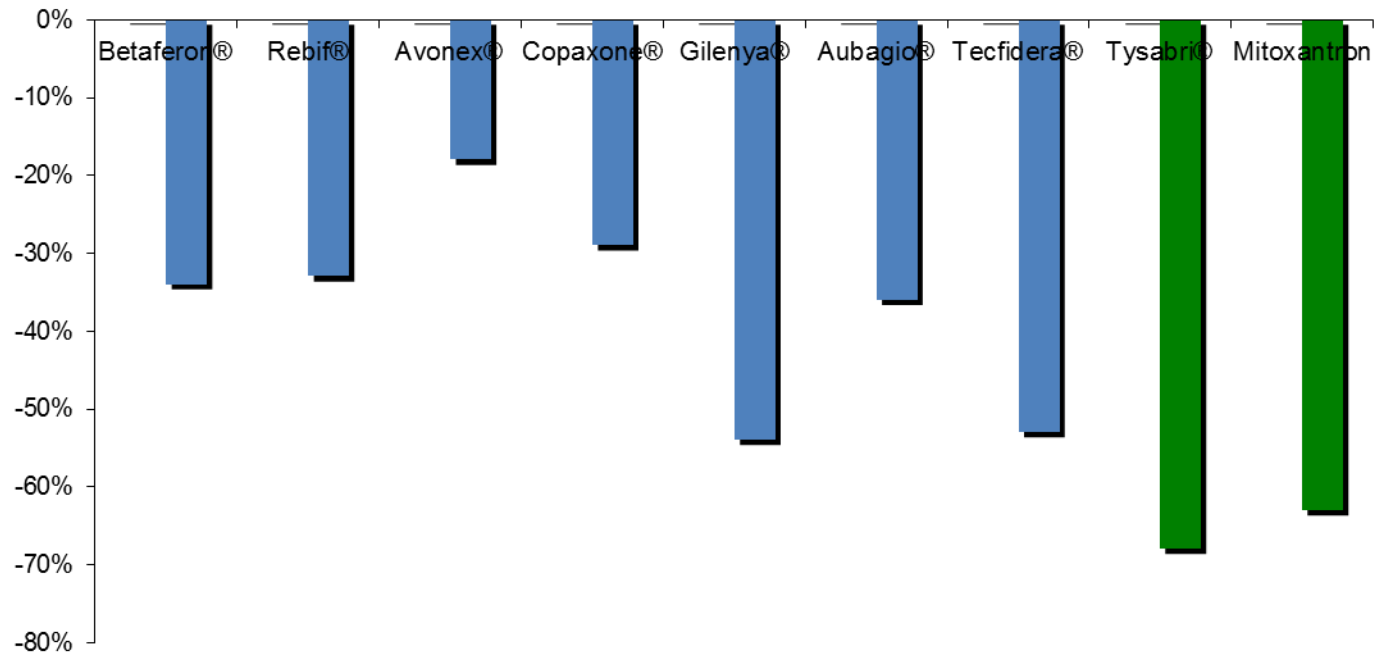
***Aktive MS**

****Hochaktive MS**
RRMS SPMS

CIS RRMS SPMS



Reduktion der Schubrate im Vergleich zu Plazebo



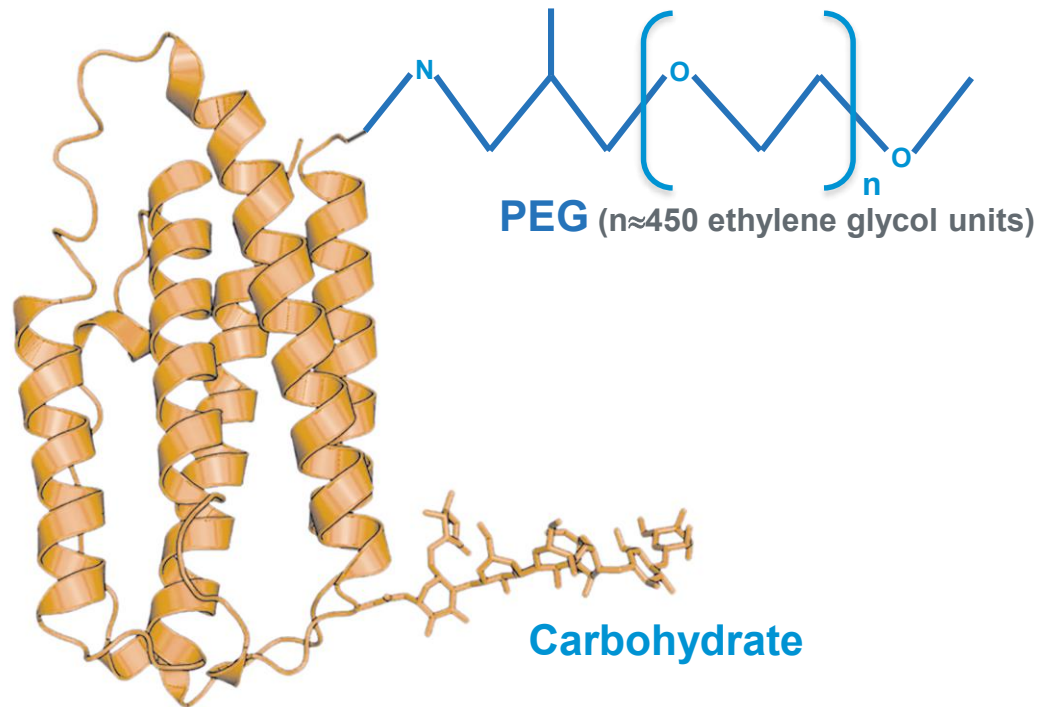
The IFNB MS Study Group 1993, PRISMS Study Group 1998, Jakobs et al. 1996, Comi et al. 2001, Polman et al. 2006, Kappos et al. 2010, Hartung 1998, Cohen 2010

Aktuelle Forschung

PEG-Interferon (Plegridy®)

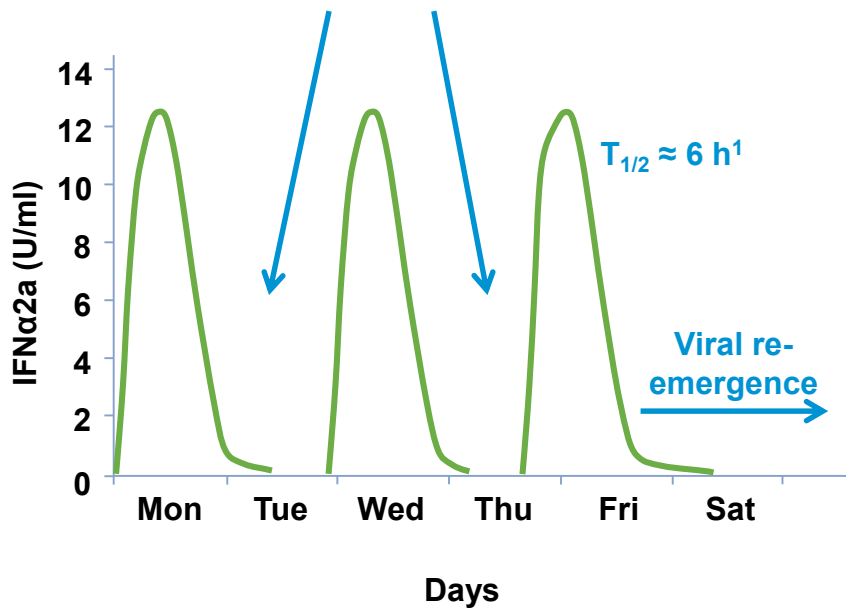
Pegylierung

IFN beta-1a
protein

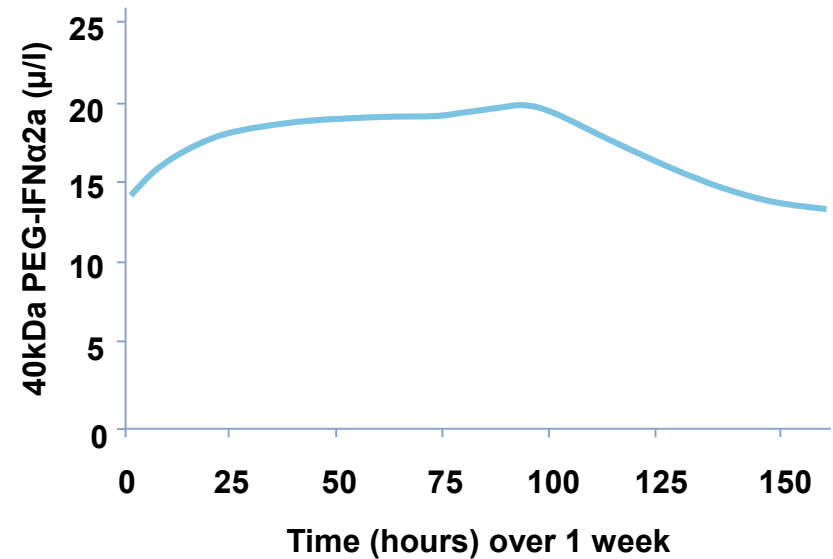


Pegylierung verlängert die Halbwertszeit

“Normales Interferon”

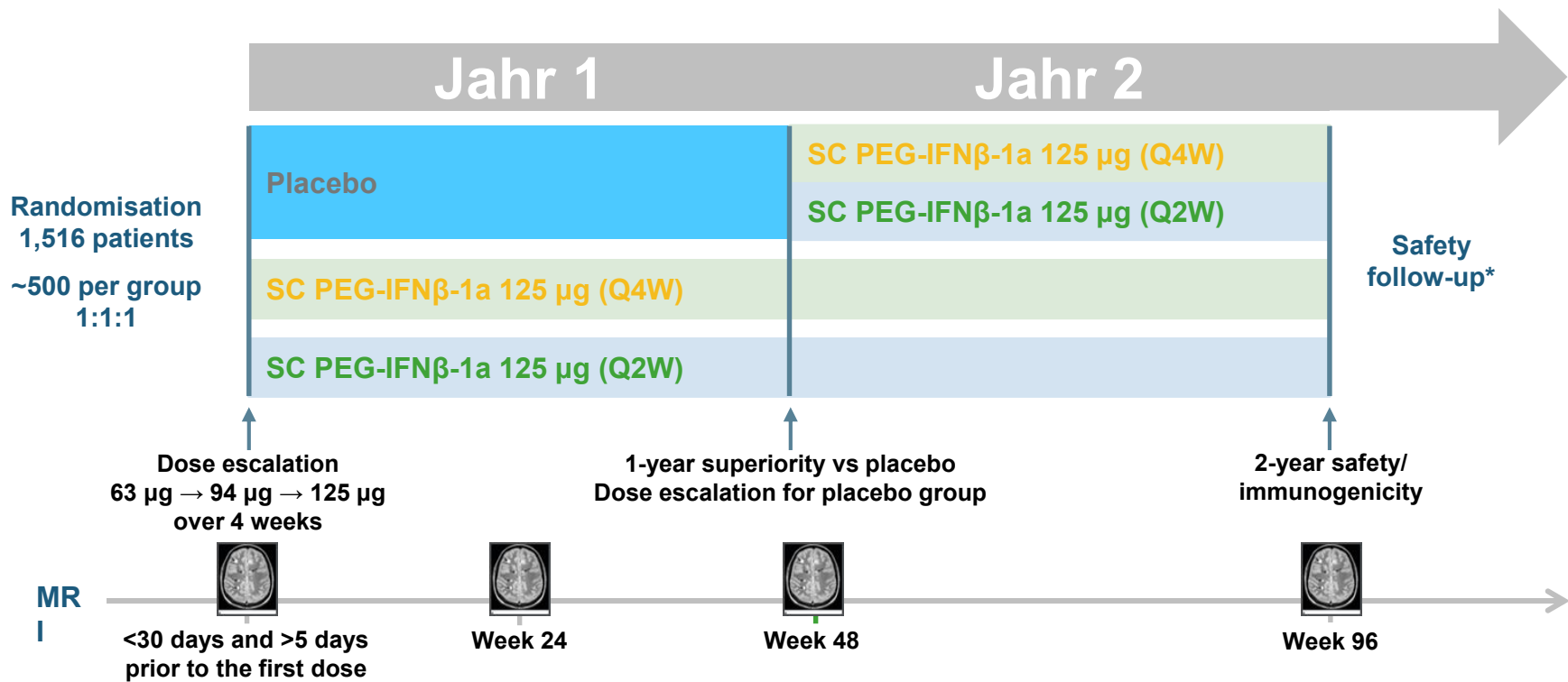


Pegyliertes Interferon



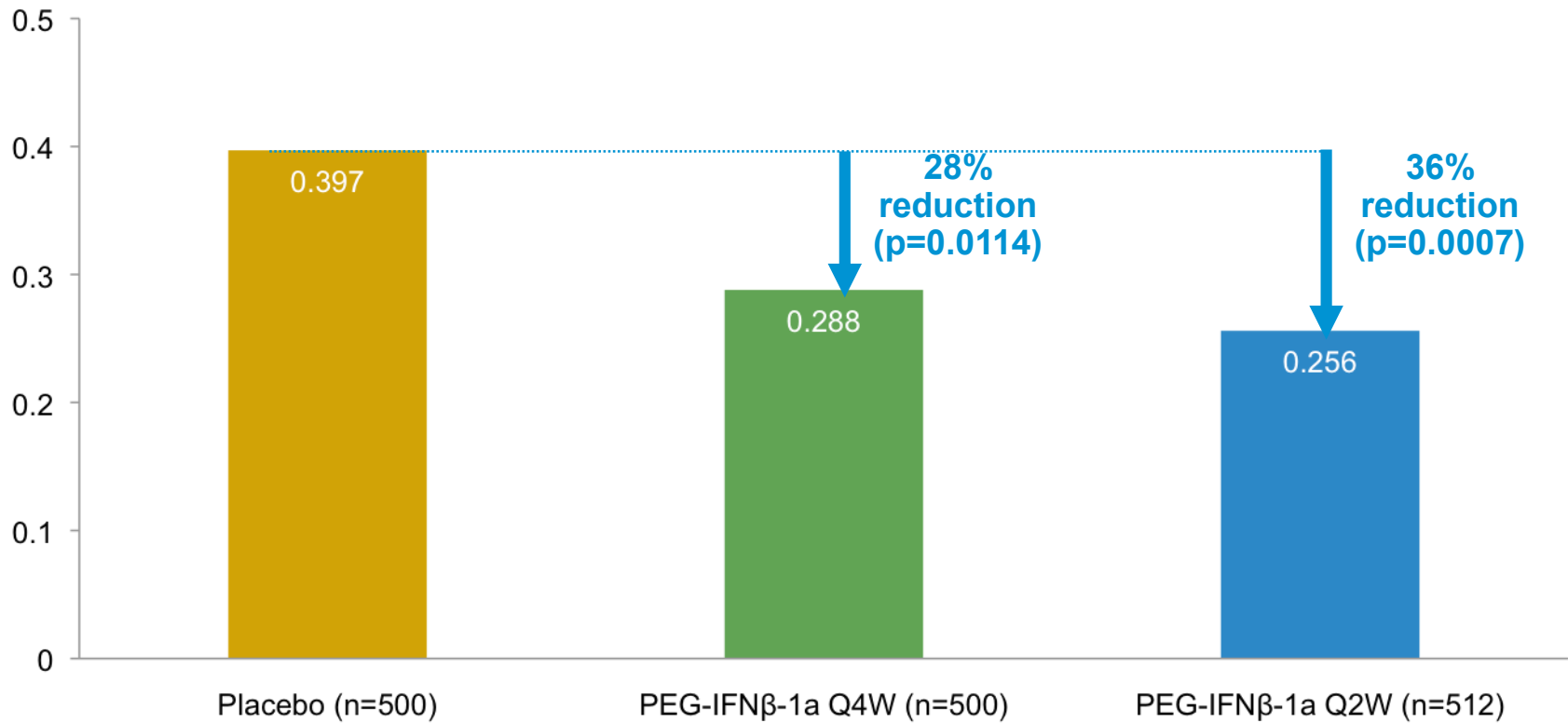
Harris J and Chess R. Nat Rev Drug Discov. 2003;2(3):214–21.

Studiendesign (ADVANCE)



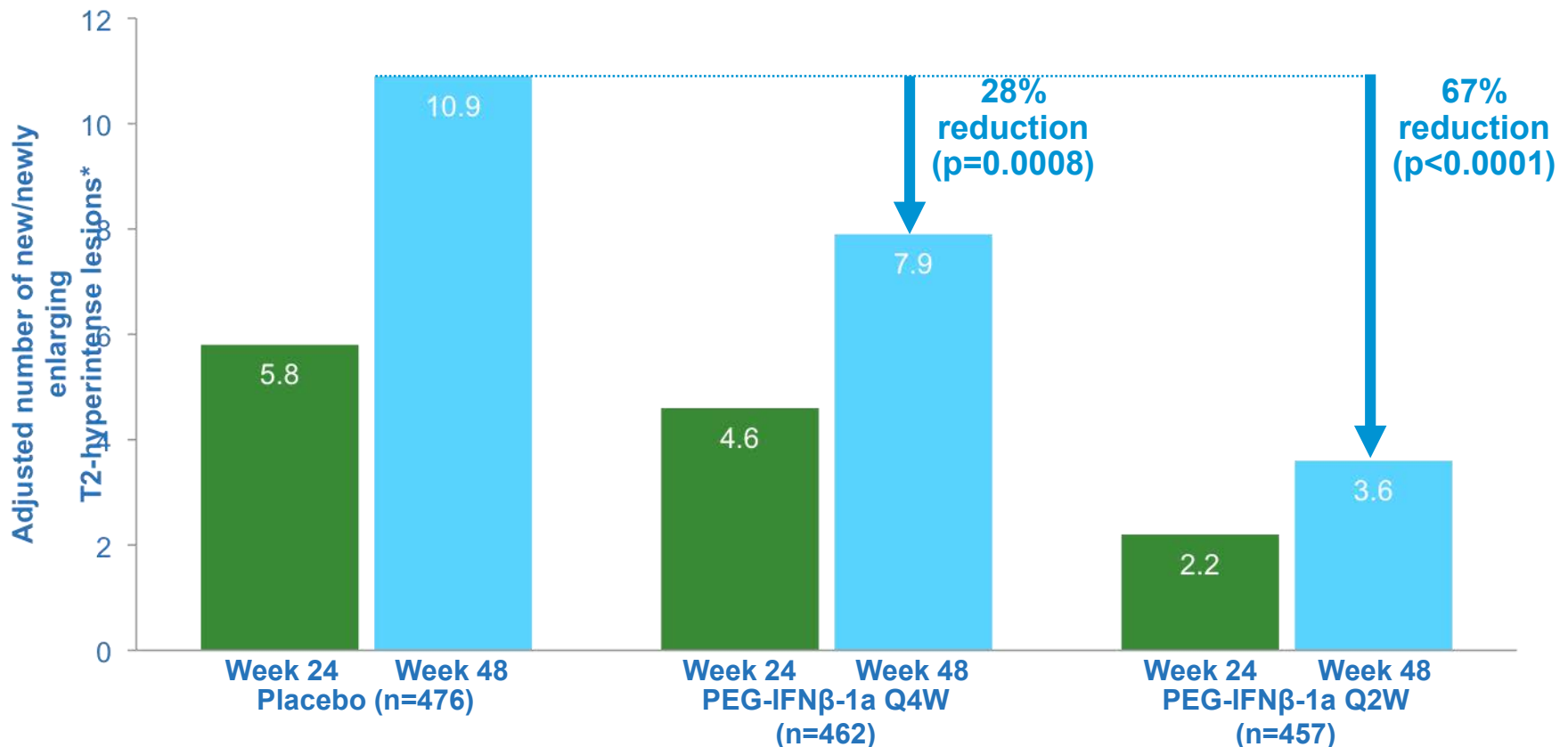
Calabresi PA et al. Lancet Neurol. 2014;13(7):657–665.

Jährliche Schubrate



Calabresi PA et al. Lancet Neurol. 2014;13(7):657-665.

MRI Parameter nach 1 Jahr: T2 Läsionen

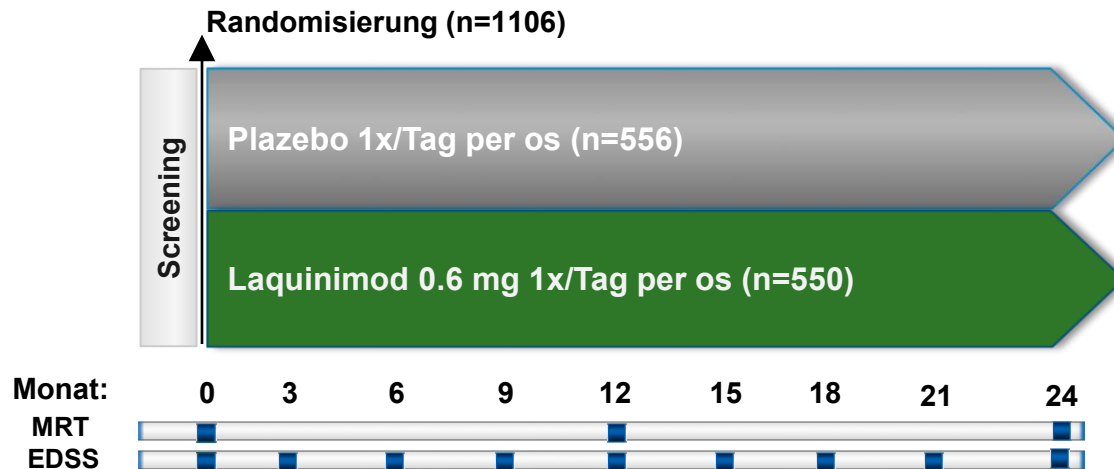


1. Calabresi PA et al. Lancet Neurol. 2014;13(7):657–665.
2. Arnold DL et al. BMC Neurol. 2014;14:240.

Laquinimod (Nerventa®)

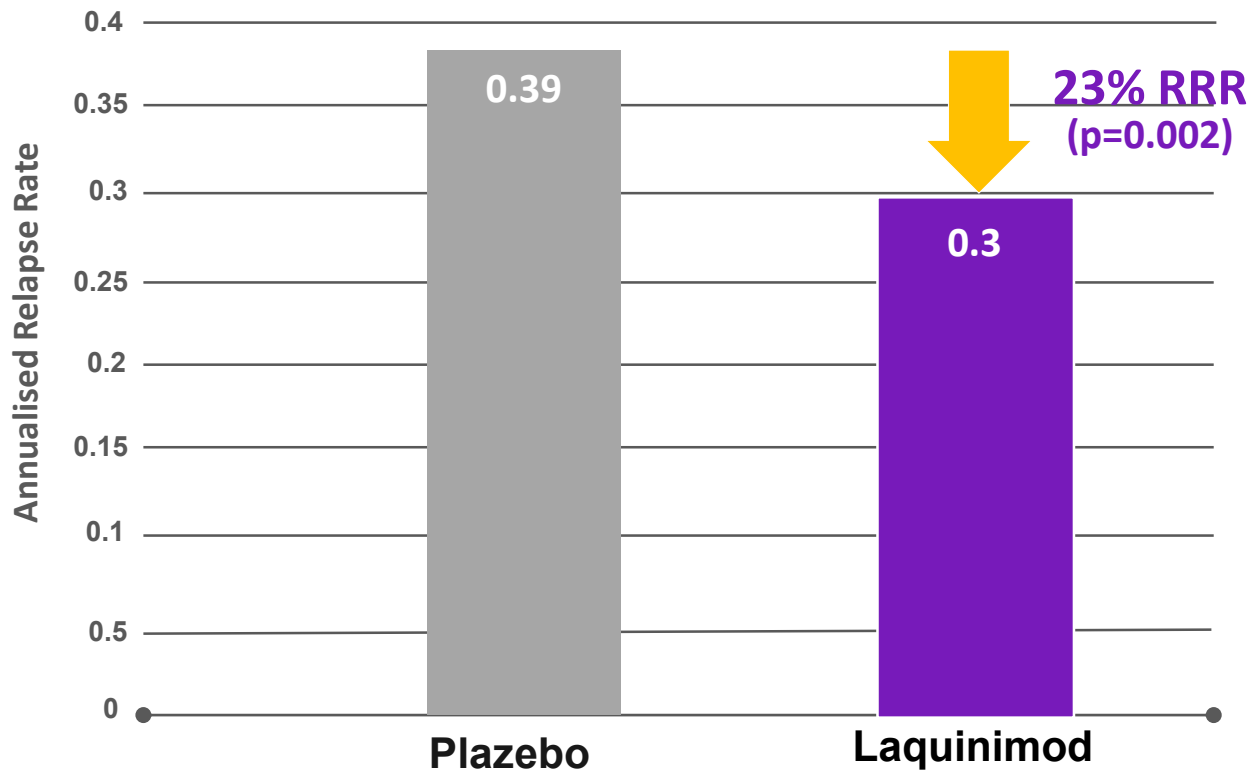
ALLEGRO: Phase III Studie: Laquinimod vs. Plazebo

- **Einschlusskriterien:**
 - Schubförmige Multiple Sklerose
 - Alter 18-55 Jahre, EDSS \leq 5.5
- **Primärer Endpunkt:** Jährliche Schubrate
- **Sekundäre Endpunkte:** Behinderungsprogression, MRI-Endpunkte
- **Studiendesign:** plazebo-kontrollierte, doppelblinde Parallelgruppen Studie



ALLEGRO: Schubratenreduktion

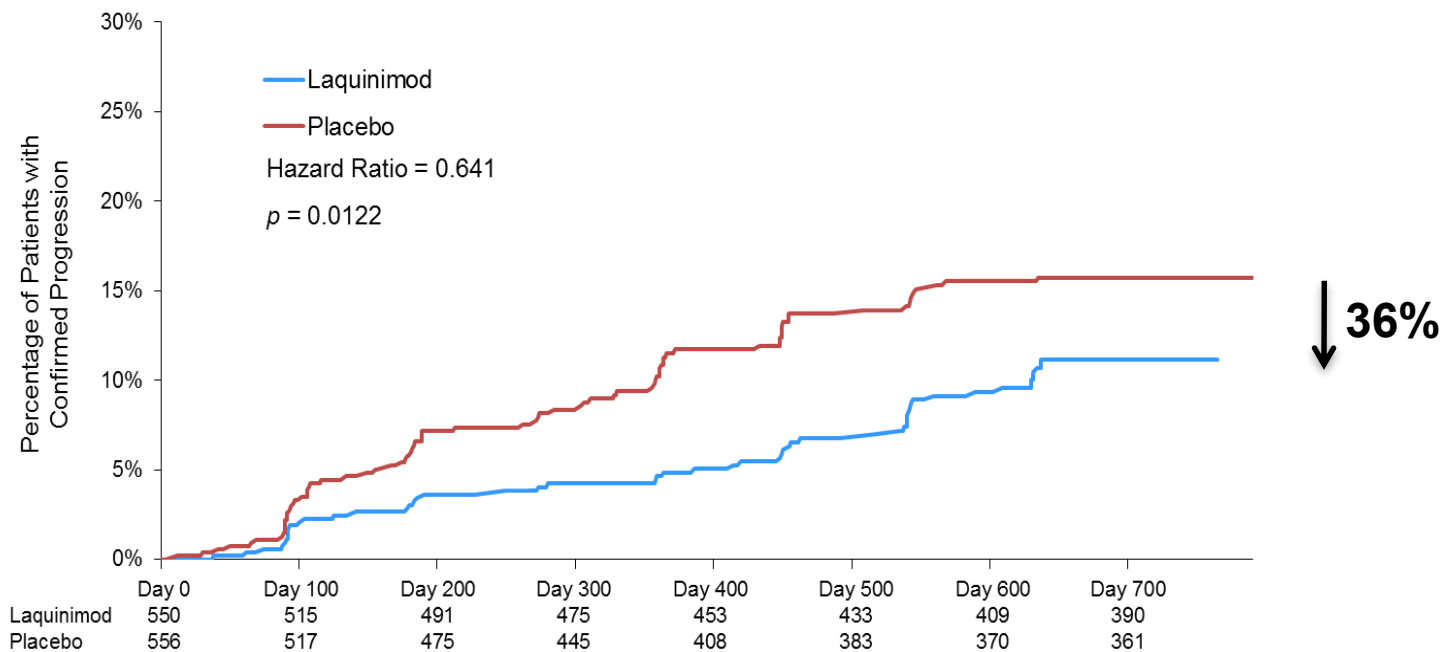
Laquinimod reduziert im Vergleich zu Plazebo signifikant die Schubrate.



RRR: Relative Risikoreduktion vs Plazebo

ALLEGRO: Reduktion der Behinderungsprogression

Laquinimod reduziert signifikant das Risiko einer Behinderungs-Progression



Definition EDSS-Progression: Zunahme um einen Punkt bei Baseline-EDSS zwischen 0 und 5 oder 0.5 Punkte bei Baseline EDSS ≥ 5.5 welche nach 3 Monaten weiterhin besteht.

RRR: Relative Risikoreduktion

ALLEGRO: Sekundäre Endpunkte

- **Reduktion der kumulativen Anzahl T1-Gd+ aufnehmender Läsionen:**
 - Laquinimod 0.6 mg vs. Plazebo: **-37%**, $p < 0.001$
- **Reduktion der kumulativen Anzahl von T1-Läsionen:**
 - Laquinimod 0.6 mg vs. Plazebo: **-26.7%**, $p < 0.003$
- **Reduktion der kumulativen Anzahl von neuen oder vergrößernden T2-Läsionen:**
 - Laquinimod 0.6 mg vs. Plazebo: **-30%**, $p < 0.001$
- **Reduktion der zunehmenden Hirnatrophie:**
 - Laquinimod 0.6 mg vs. Plazebo: **-32.8%**, $p < 0.001$

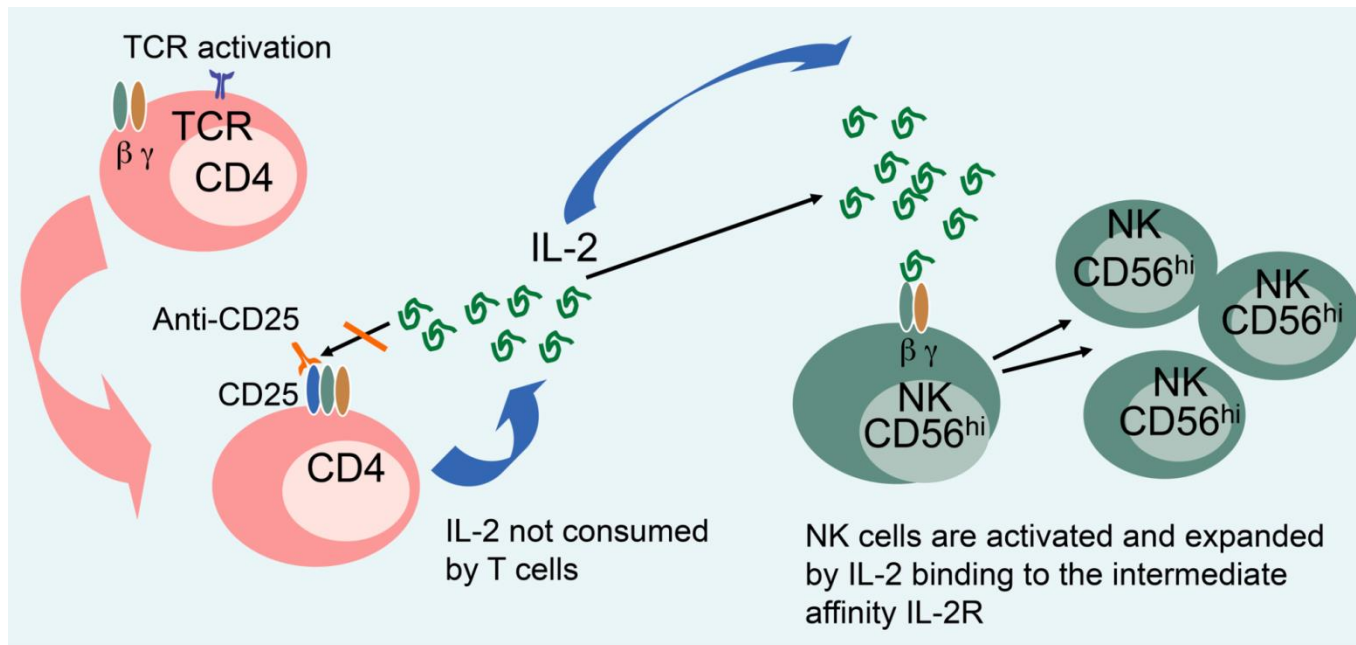
Daclizumab

Daclizumab: Wirkmechanismus

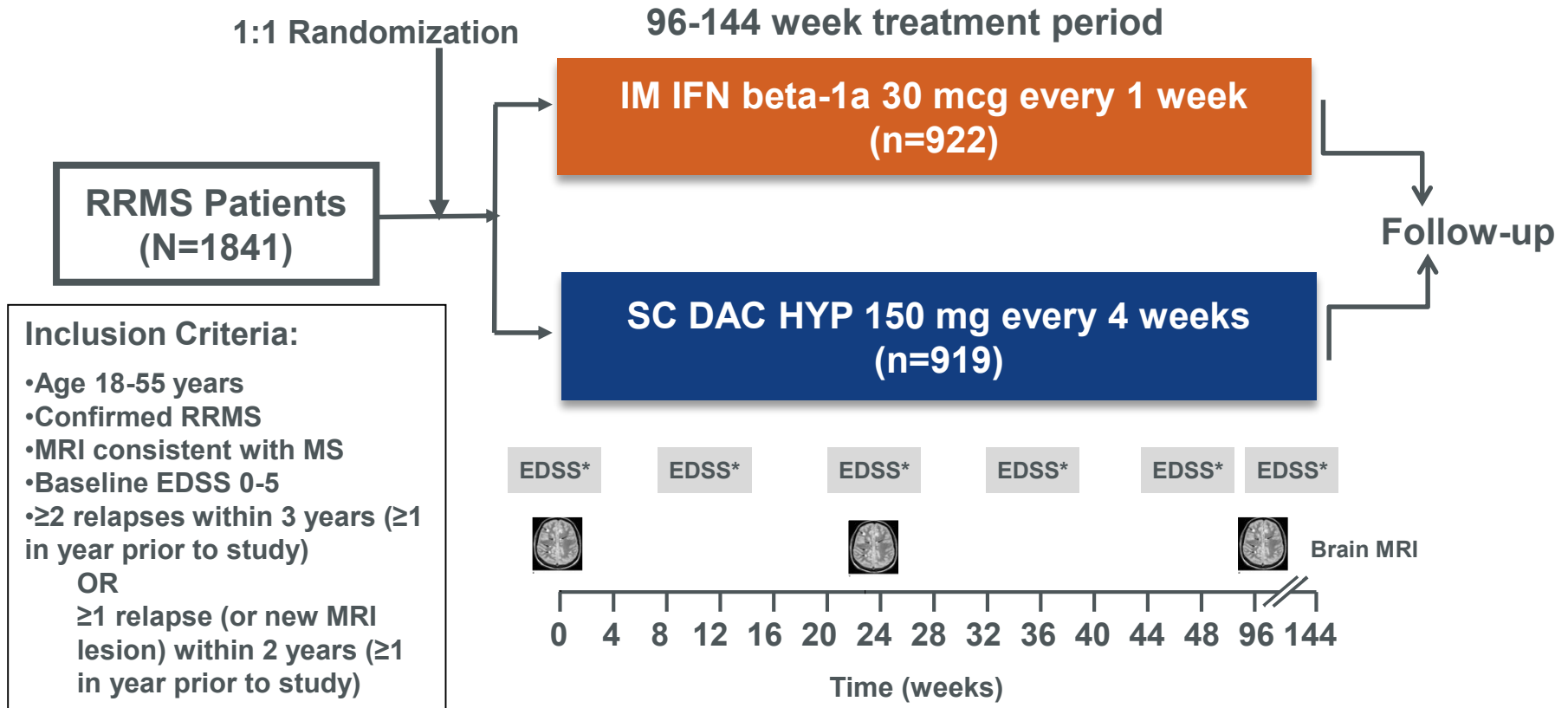
Daclizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen Interleukin-2-Rezeptoren (CD25):

□ **Monatliche subkutane Injektion**

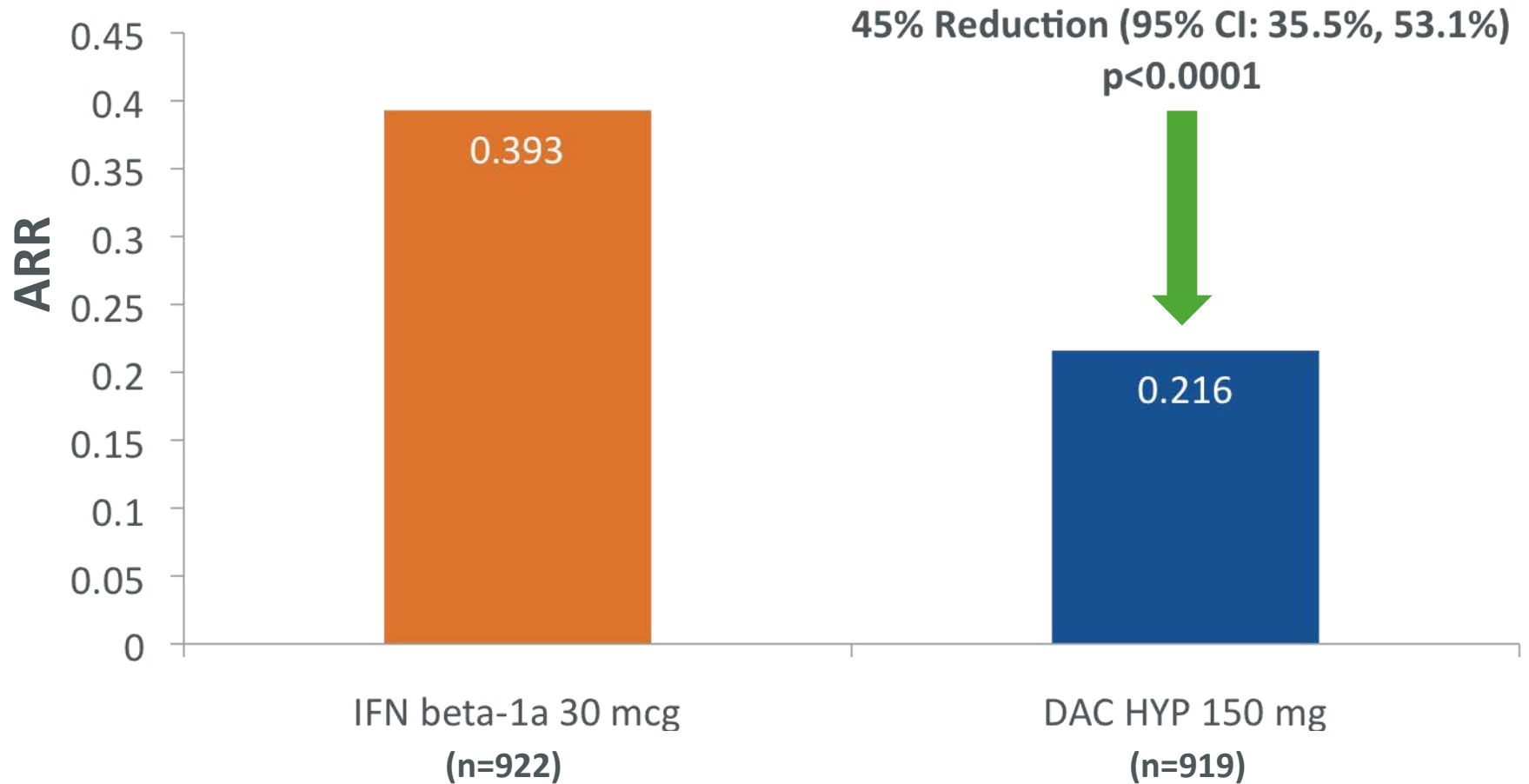
- Reduziert aktivierte T-Zellen, erhöht Regulatorische Natürliche Killerzellen (CD56-NK-Zellen)



DECIDE Studiendesign



Jährliche Schubrate

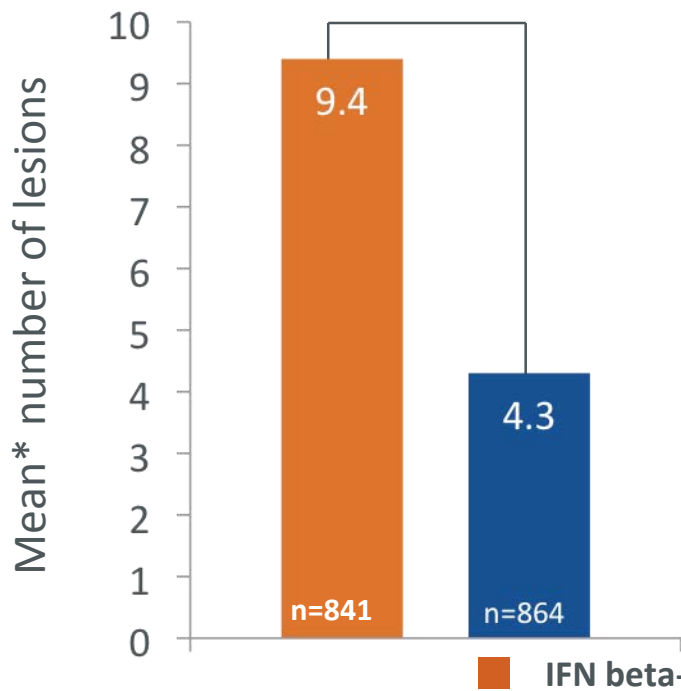


Neue MRI-Läsionen nach 2 Jahren

New/Newly Enlarging T2 Lesions[†]

54% Reduction

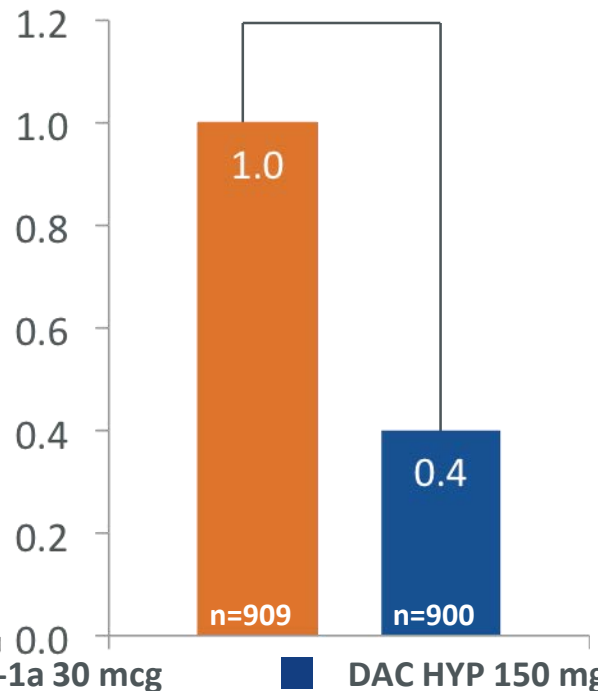
$p < 0.0001$



New Gd+ Lesions

65% Reduction

$p < 0.0001$

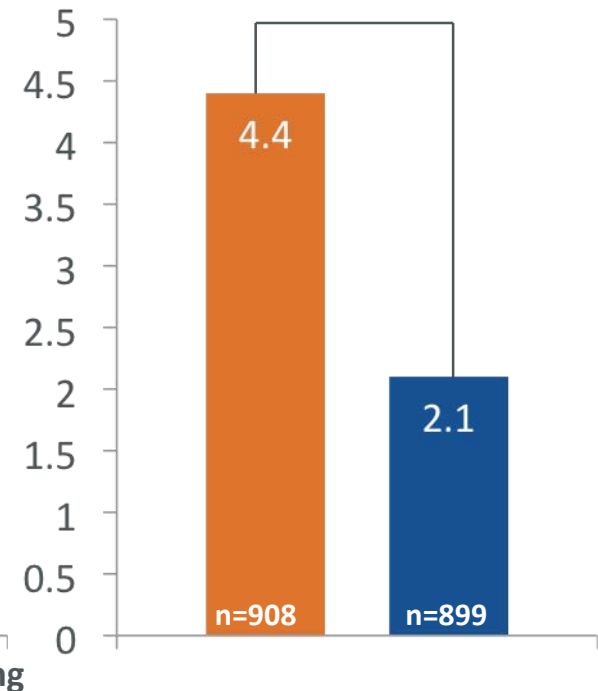


New T1 Hypointense Lesions

'black holes'

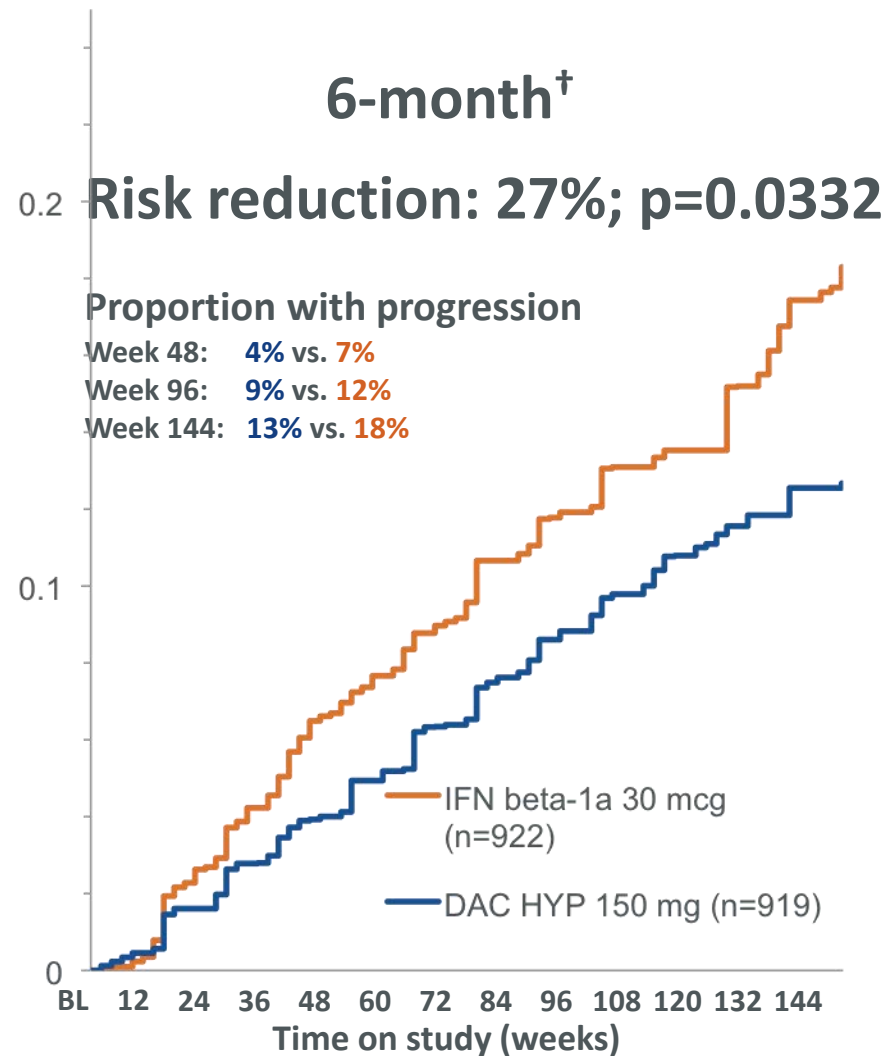
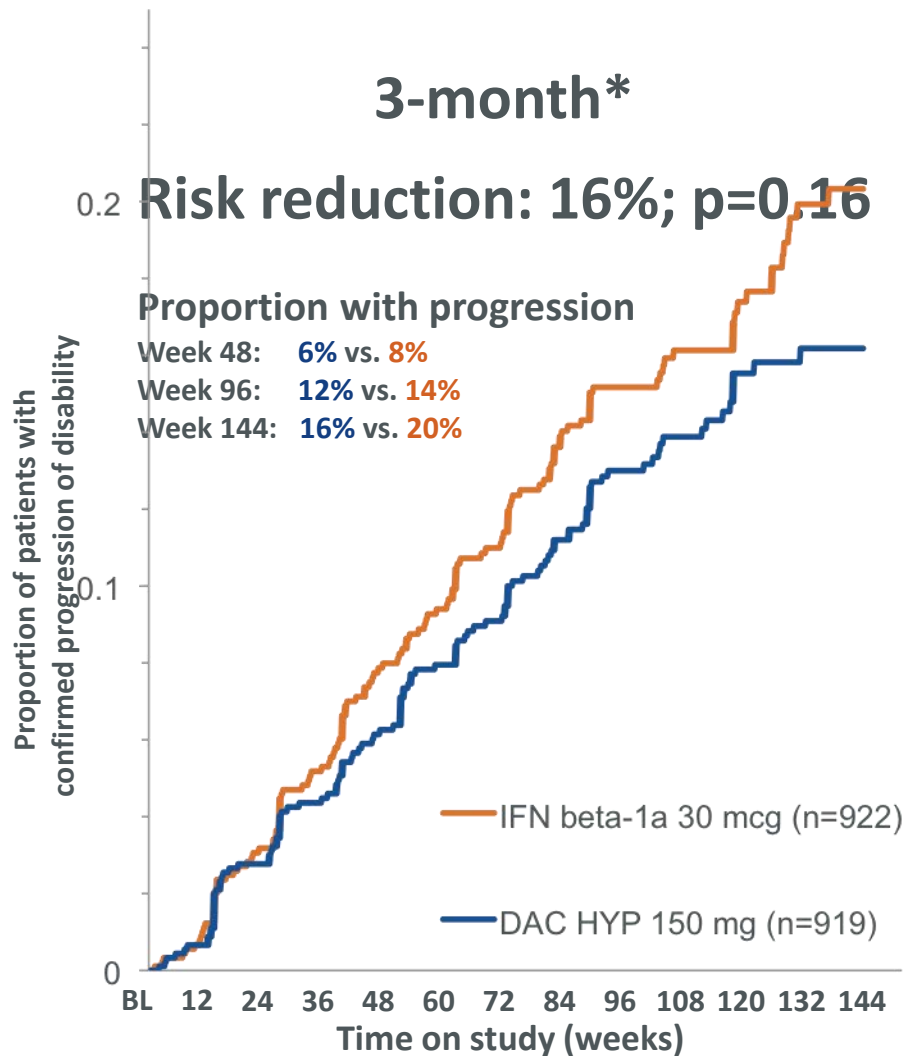
52% Reduction

$p < 0.0001$



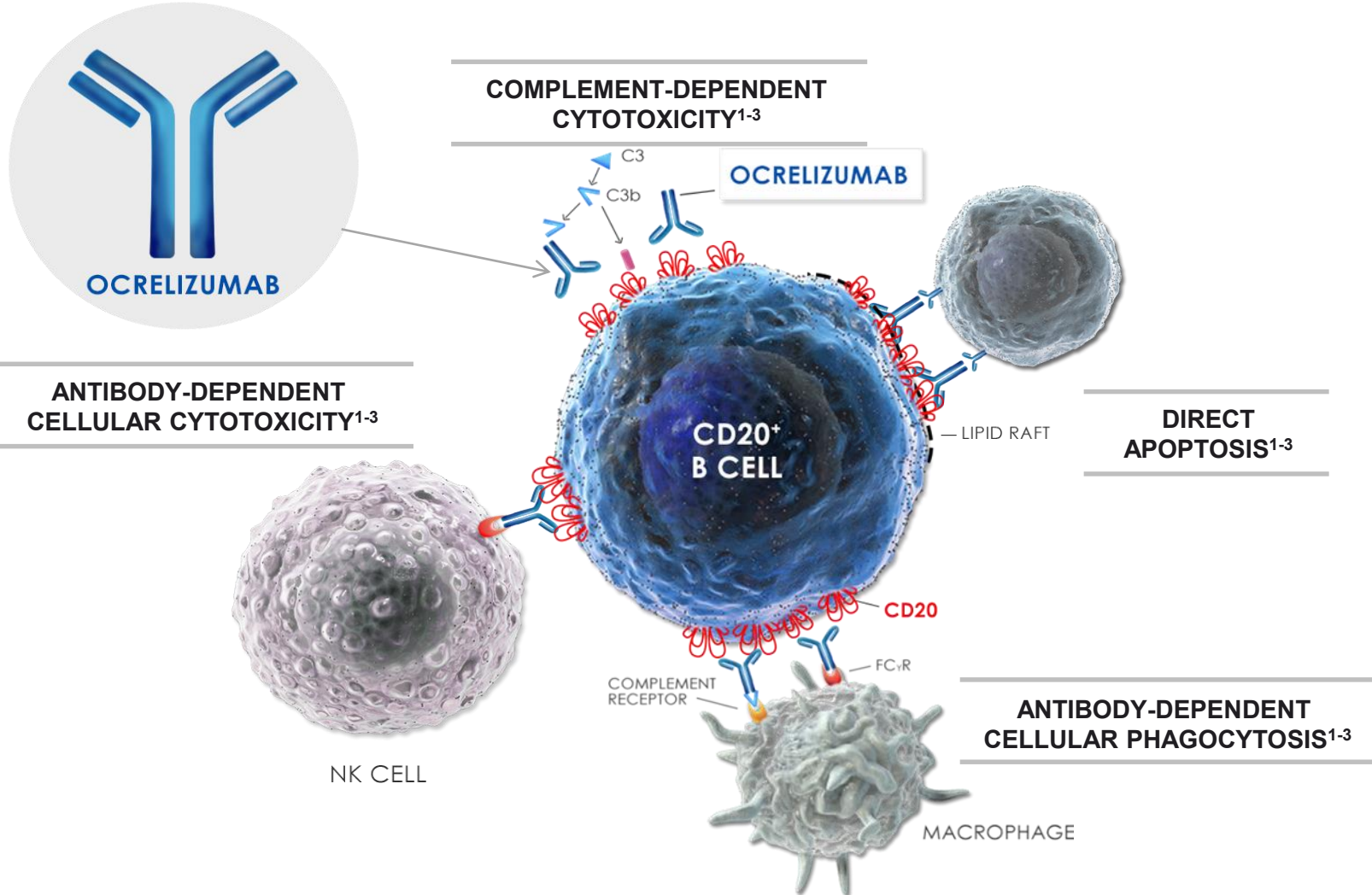
- Reductions in lesions (T2, Gd+, and T1) were observed as early as 24 weeks for DAC HYP vs IFN beta-1a ($p < 0.001$ for all comparisons)

Behinderungsprogression



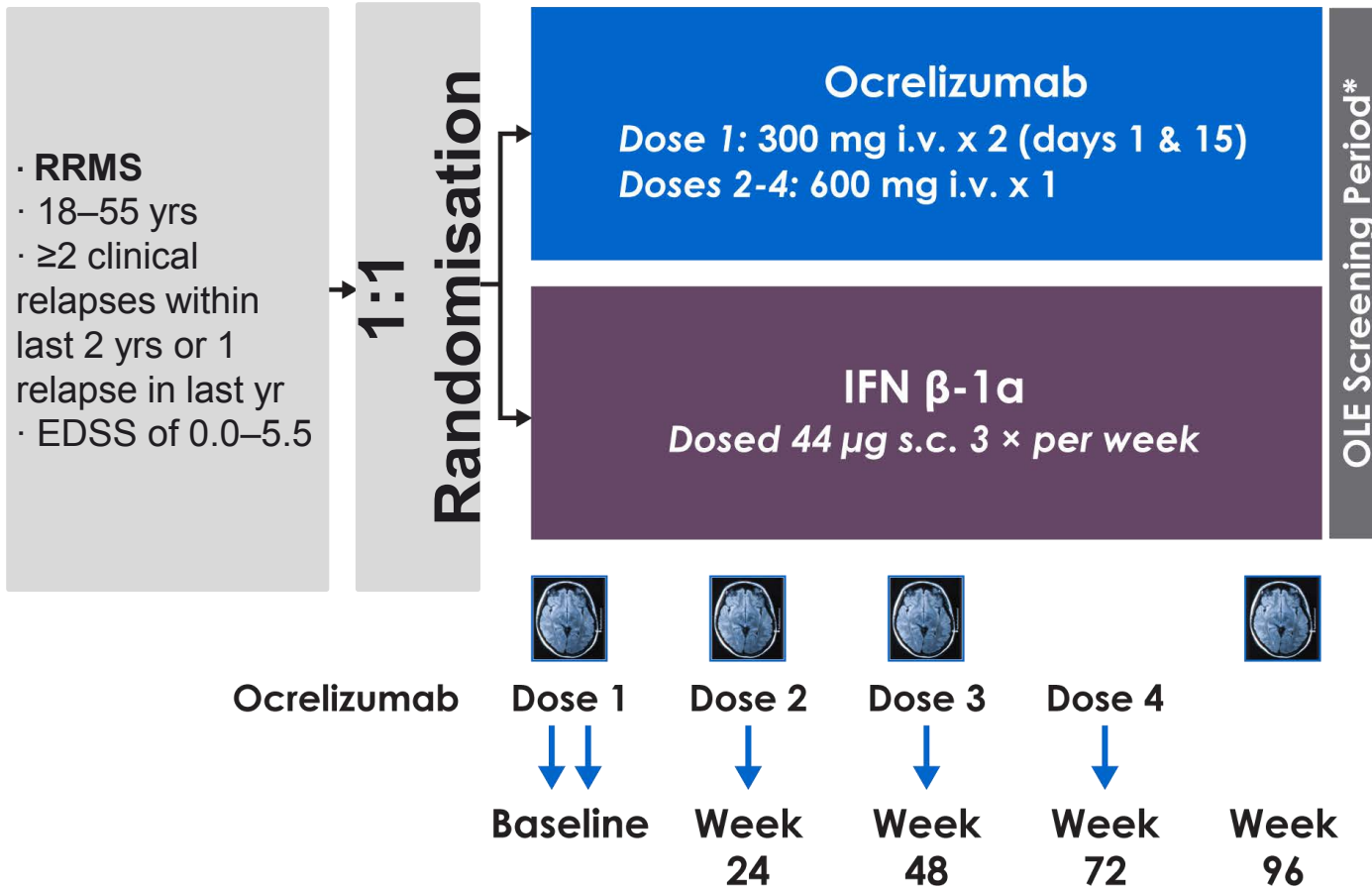
Ocrelizumab

Ocrelizumab Wirkmechanismus



OPERA I und II Studiendesign

Double-blind Double-dummy Treatment Period



Resultate Ocrelizumab vs. Interferon bei Schubförmiger Multipler Sklerose

- 46% Schubratenreduktion über einen Zeitraum von 2 Jahren
- 43% Reduktion der Krankheitsprogression
- 77% Reduktion der Anzahl neuauftretender oder sich im Volumen vergrößernder T2 Läsionen

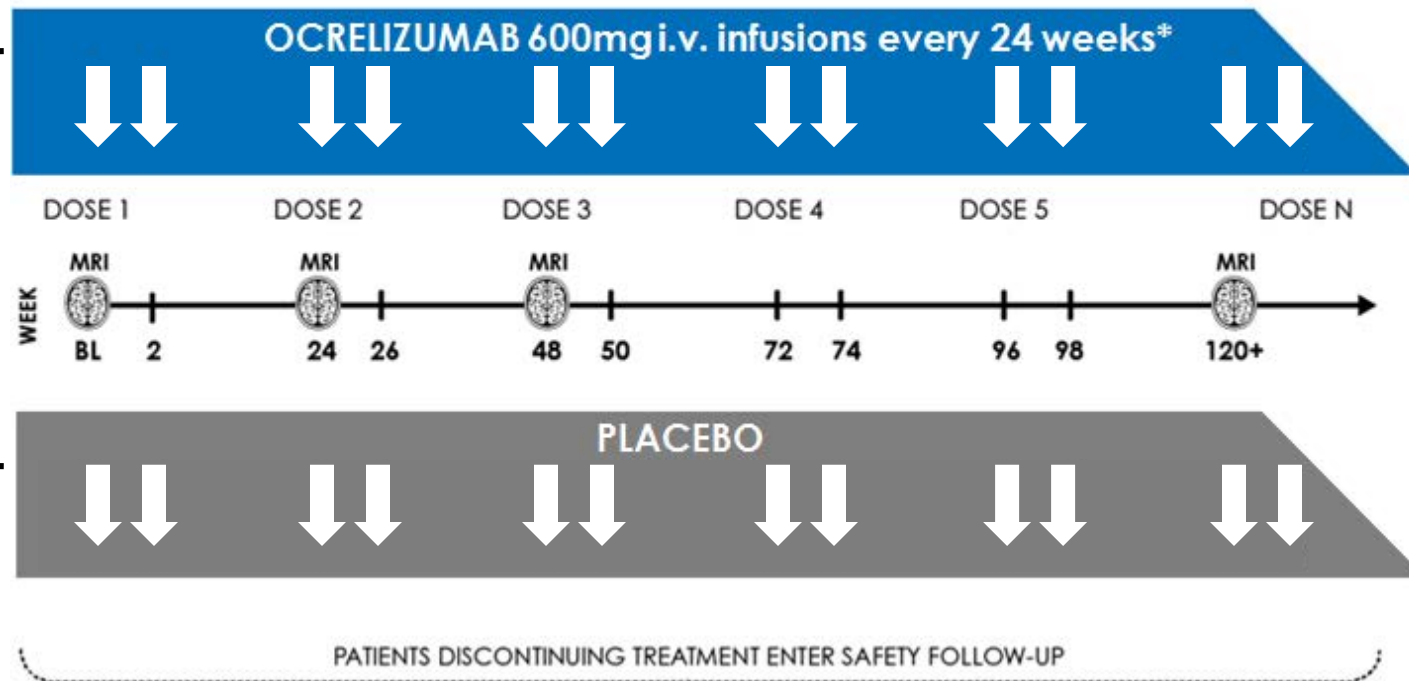
ORATORIO: Phase III Studie bei Primär Progredienter Multipler Sklerose

Blinded Treatment Period

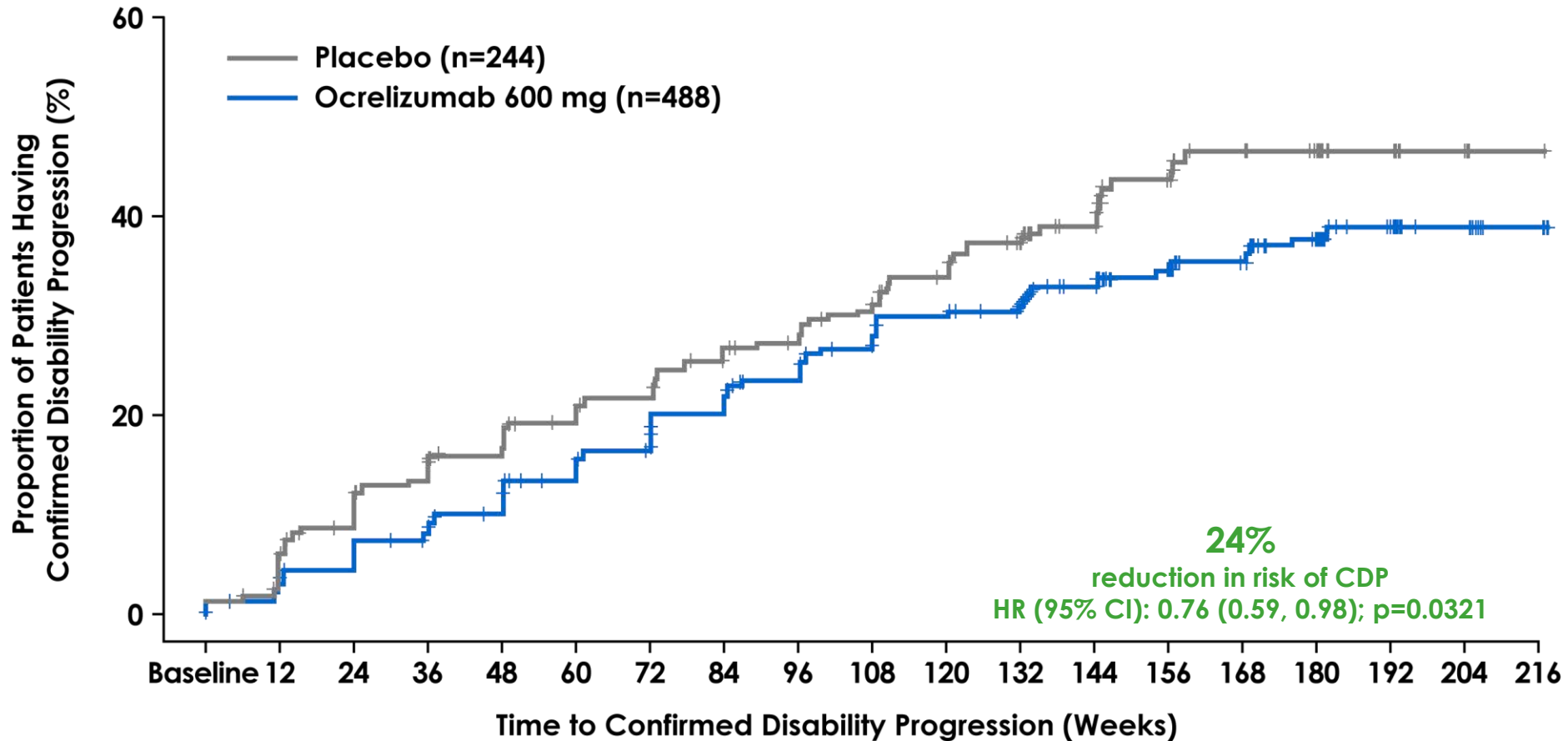
Minimum five 24-week treatment doses for a total of 120 weeks*

- Diagnosis of PPMS (2005 revised McDonald criteria)¹
- Age 18–55 years
- EDSS 3.0–6.5
- CSF: elevated IgG index or ≥ 1 oligoclonal bands
- No history of RRMS, SPMS, or PRMS
- No treatment with other MS DMTs at screening

2:1 Randomisation#

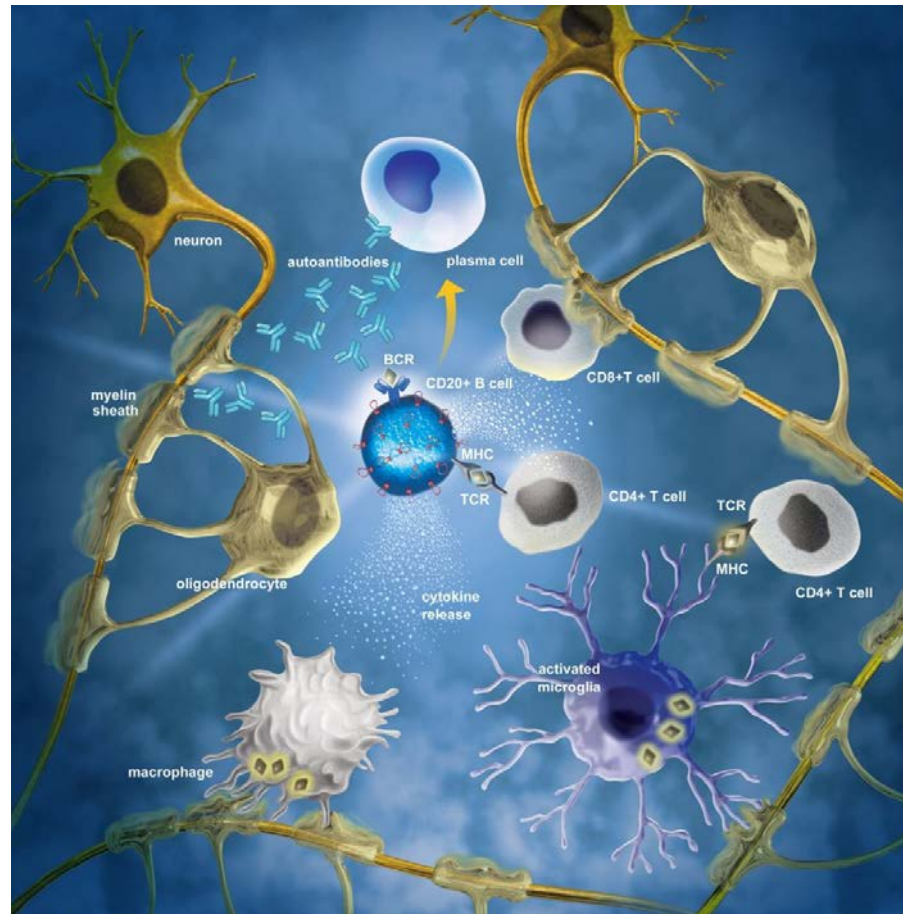


Krankheitsprogression



Anti-LINGO-1

- Remyelinisierung von Nerven



Forschung Neurologie Inselspital Bern

- MS-Sprechstunde
- 1600 Patientenkontakte/Jahr
- Verschiedene Forschungen:
 - Internationale und nationale Medikamentenstudien (Phase II+III)
 - Unterschiedliche eigene Studien

Nationale und Internationale Studien

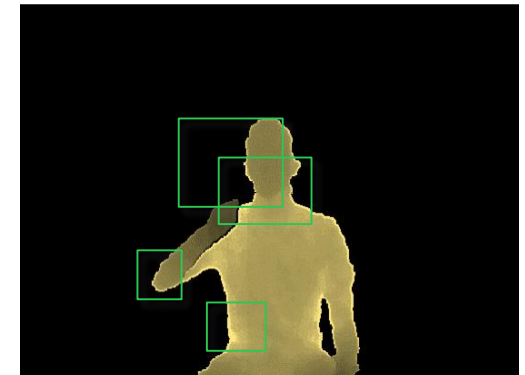
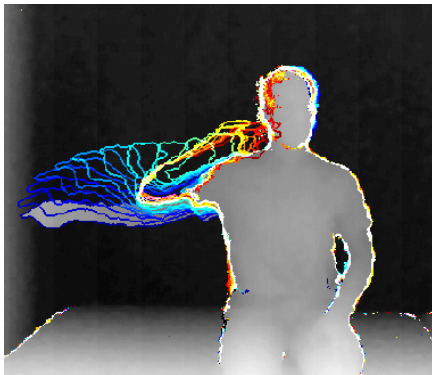
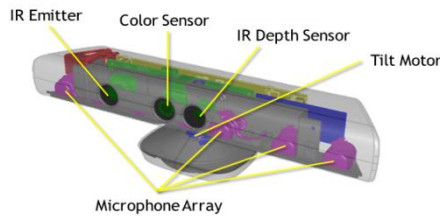
- Lebensqualitäts-Studie unter Tysabri® („PROTYS“)
- Medikamenten-Register (Phase IV Studien):
 - Tecfidera®
 - Plegridy®
 - Lemtrada®
- Gilenya® Schwangerschaftsregister
- Auswirkung von Tecfidera auf die Sehfunktion („Vision“)

Eigene Projekte

- Validierung eines Fragebogens zur Geschicklichkeit der Hände (AMSQ)
- Moderne MRI-Bildgebung zur Messung der Hirnrinde (Kortex)
 - Korrelation zu kognitiven Defiziten
- WOMAN AND MS
 - Evaluation des Einflusses von Familienplanung auf die Therapiewahl
- **Schweizer Kohortenstudie**

ASSESS-MS-Project

Kinect® based digital assessment tool of motor function in Multiple Sclerosis



ASSESS-MS-Project

Microsoft Kinect
infrared depth sensor

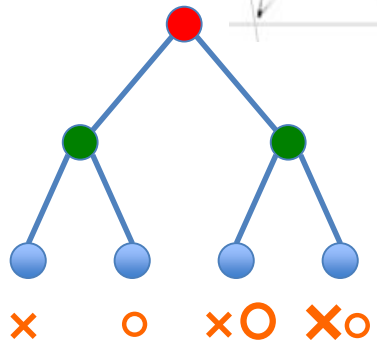
Standardized movements



Recorded distance image



FS-Score = 3



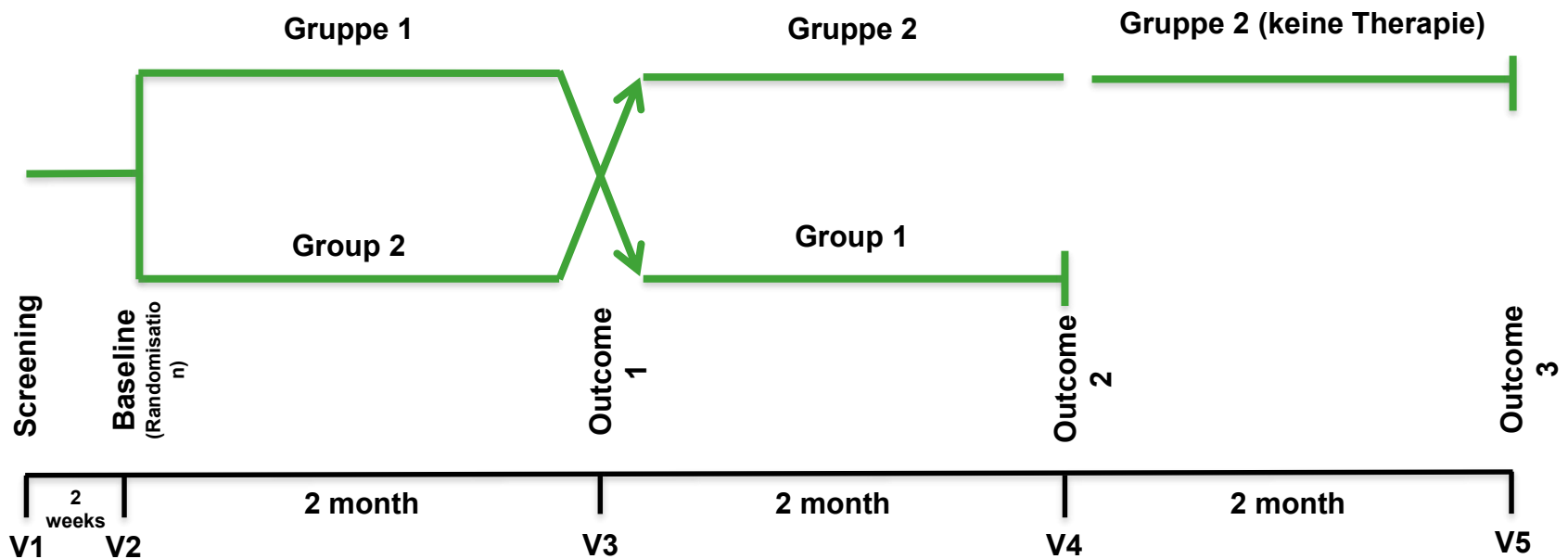
Supervised Machine Learning

Extract movement signature

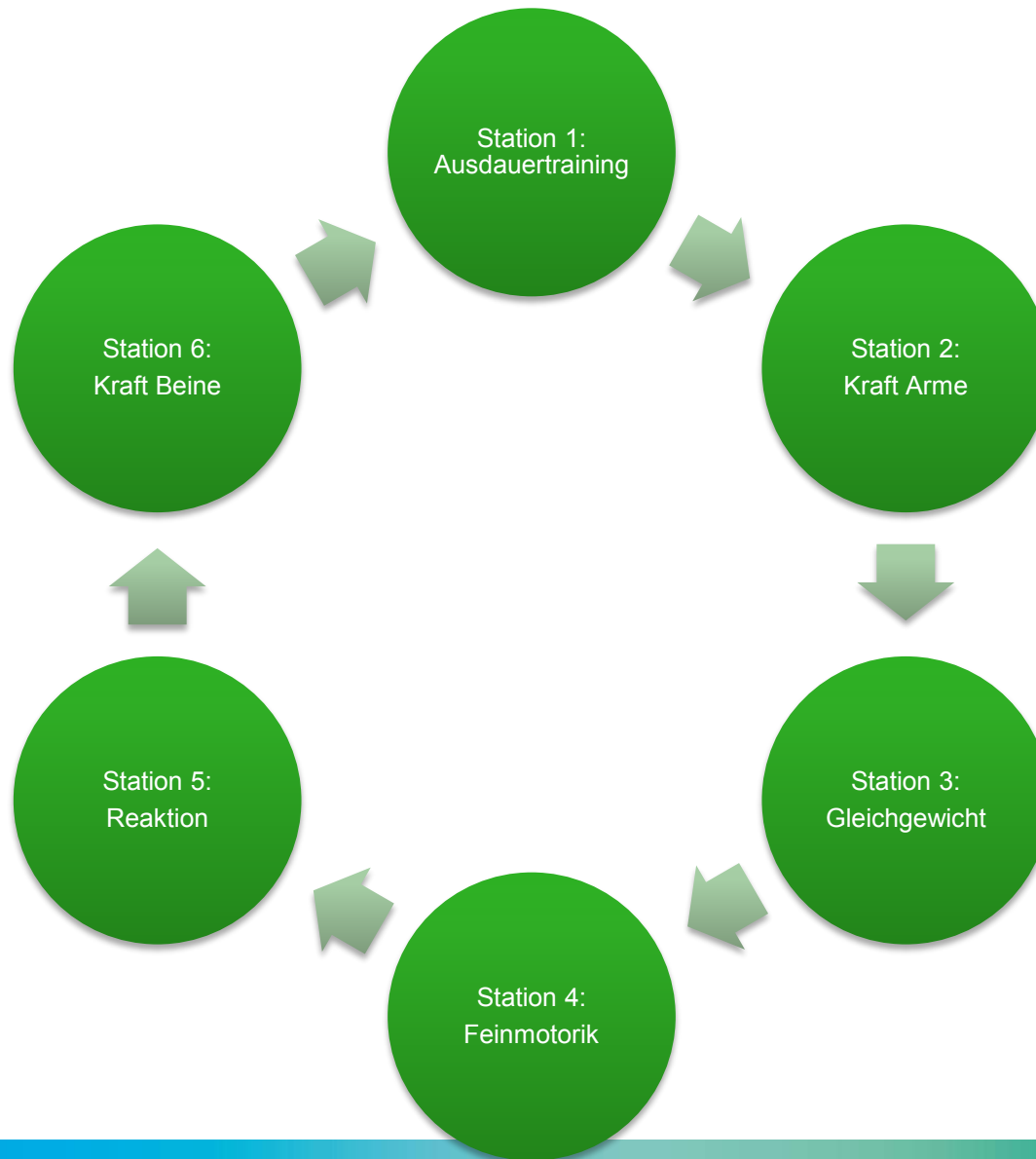
„MS-Fit“

= intensives ambulantes Physio- und Ergotherapieprogramm

- 2 Stunden
- 2x/Woche
- 2 Monate



Zirkeltraining:



.... Danke für die Aufmerksamkeit

christian.kamm@insel.ch