

# Aktuelle Übersicht zur Immuntherapie der multiplen Sklerose

## Neue Aspekte der Therapie der multiplen Sklerose nach der Zulassung mehrerer oraler und parenteraler Immuntherapien

Kalliopi Pitarokoili und Ralf Gold, Bochum

In den letzten Jahren wurde durch große Forschungsanstrengungen eine neue Ära in der Behandlung vieler autoimmuner Erkrankungen einschließlich der multiplen Sklerose (MS) eingeleitet. Hochwirksame Therapieansätze mit spezifischen monoklonalen Antikörpern und oralen Substanzen verleihen zwar neue Hoffnung für 2,5 Millionen MS-Patienten weltweit, sollten aber nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und unter engmaschigem Risikomanagement verwendet werden. Durch antiinflammatorische und neuroprotektive Eigenschaften der neuen Therapien können klinische sowie kernspintomographische Stabilisierung, Besserung der Behinderung und somit der Lebensqualität erzielt werden. Wir besprechen hier die modernen Therapieoptionen.

**Schlüsselwörter:** Multiple Sklerose, Therapie, Demyelinisierung, Neurodegeneration

*Psychopharmakotherapie* 2014;21:181–90.

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische, primär inflammatorische Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) mit frühzeitigen neurodegenerativen Folgen.

Die Erkrankung ist von erheblicher arbeits- und sozialmedizinischer Bedeutung, da sie hauptsächlich berufstätige und gesellschaftlich aktive Menschen betrifft. Die jährlichen volkswirtschaftlichen Krankheitskosten betragen in Europa mehr als 15 Milliarden Euro [49].

Derzeit wird von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen, die ein Zusammenspiel von Suszeptibilitätsgenen und bisher nur teilweise identifizierten Umweltfaktoren umfasst. Es wurden bis heute 110 mit multipler Sklerose assoziierte SNP (Single-nucleotide-Polymorphismen) in möglichen Risikogenen identifiziert. Umweltfaktoren werden als Trigger diskutiert, unter ihnen Infektionen, Vitamin-D-Mangel, salzreiche Nahrung, Zigarettenkonsum sowie physischer und psychischer Stress [8, 33, 37].

Die MS-Pathologie ist sowohl durch entzündliche Veränderungen, vornehmlich der weißen Substanz, als auch

durch wahrscheinlich sekundäre neurodegenerative Veränderungen gekennzeichnet. So lassen sich auf dieser Basis vorwiegend „entzündliche“ schubförmig-remittierende Formen von vorwiegend neurodegenerativen primär und sekundär progredienten (fortschreitenden) Verläufen unterscheiden. Die unterschiedlichen Krankheitsverläufe, die radiologisch und gewebsanalytisch fassbaren Läsionen sowie das Ansprechen auf die vorhandenen Therapien sind jedoch sehr heterogen und lassen auf eine komplexe Krankheitsentstehung schließen. Die Kenntnis der beteiligten molekularen Spieler und Pathomechanismen bildet zugleich die Grundlage für die zukünftige Entwicklung „spezifischer“ Therapien, die nur die pathogenetisch relevanten Komponenten des Immunsystems betreffen. Durch das gewachsene Verständnis der Pathomechanismen vor allem der Inflammation in der Autoimmunität und angesichts der Zulassung von fünf neuen Präparaten für die schubförmig verlaufende multiple Sklerose hat der Neurologe seine Rolle als Diagnostiker mit der des Therapeuten vertauscht. Parameter wie Verträglichkeit, Langzeitne-

benwirkungen, Vorsorgeuntersuchungen und Familienplanung spielen eine zunehmende Rolle in der Therapiewahl.

### Beta-Interferone als Basistherapie

#### Indikation

In den 90er-Jahren erfolgte die Zulassung der drei rekombinanten Interferon-beta-Präparate (IFN-β 1b: Betaferon<sup>®</sup>, Extavia<sup>®</sup>; IFN-β 1a: Avonex<sup>®</sup>, Rebif<sup>®</sup>), die für den Einsatz beim schubförmigen Verlauf und bei Patienten mit erstmaligem demyelinisierendem Ereignis (KIS [klinisch isoliertes Syndrom]) und hohem Risiko für das Auftreten einer klinisch gesicherten MS angewendet werden. Subkutan applizierte IFN-β1-Präparate sind zusätzlich für sekundär chronisch-progrediente MS mit aufge-

Kalliopi Pitarokoili, MD, M.Sc., Neurologische Universitätsklinik, St. Josef Hospital, Gudrunstraße 56, 44791 Bochum, E-Mail: Kalliopi.Pitarokoili@ruhr-uni-bochum.de  
Prof. Dr. med. Ralf Gold, Direktor der Neurologischen Klinik, Neurologische Universitätsklinik, St. Josef Hospital, Medizinische Fakultät, Gudrunstraße 56, 44791 Bochum, E-Mail: ralf.gold@ruhr-uni-bochum.de

Tab. 1. Potenzielle Wirkungsmechanismen der aktuellen Immunmodulatoren zur Behandlung der multiplen Sklerose

| Wirkstoff        | Immunmodulation  | Neuroprotektion   |
|------------------|--|---|
| Beta-Interferon  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Reduktion proinflammatorischer Zytokine, Adhäsionsmoleküle</li> <li>Verminderung der Th17-mediierter Entzündungsreaktionen</li> <li>Regulation phagozytierender Zellen</li> </ul>   | Induktion von Proteinen mit antioxidativem und neurotrophem Potenzial   |
| Glatirameracetat | <ul style="list-style-type: none"> <li>MHC-II-Komplex-Bindung</li> <li>Verschiebung des Verhältnisses von pro-inflammatorischen Th1- zu anti-inflammatorischen Th2-Immzellen</li> <li>Aktivierung des Transkriptionsfaktors FOXP3</li> </ul>   | Induktion von neurotrophen Faktoren (BDNF, NT3, NT4, IGF1, IGF2)  |
| Natalizumab      | <ul style="list-style-type: none"> <li>IgG4-Antikörper gegen „very late antigen-4“ (VLA-4)</li> <li>Verhindert die Transmigration von Entzündungszellen über die Blut-Hirn-Schranke</li> </ul>   | Dreifache Reduktion der Neurofilament-Konzentration im Liquor 6 und 12 Monate nach Therapiebeginn                   |
| Alemtuzumab      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Bindung von CD52- auf T-, B-Zellen, Monozyten, Makrophagen</li> <li>Depletion von T- und B-Zellen</li> </ul>  | Mögliche Induktion von BDNF durch Lymphozyten in vivo   |
| Fingolimod       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Modulation von S1PR 1, 3–5 (Sphingosin-1P-Rezeptoragonist)</li> <li>Irreversible Hemmung der Lymphozytenmigration aus den Lymphknoten</li> </ul>  | Mögliche Reduktion der Astroglie und Induktion der Remyelinisierung   |
| Teriflunomid     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibitor der mitochondrialen Dihydroorotatdehydrogenase, Pyrimidindepletion und Hemmung der Immunzellproliferation, Einschränkung im NF-<math>\kappa</math>B-Signalweg und „Th-2“-Verschiebung</li> </ul>  |   |
| Dimethylfumarat  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Verschiebung der T-Helferzell-Populationen von Th1- zu Th2-Zellen und aktivierten T-Zellen-Apoptose</li> <li>Aktivierung des Nrf2-ARE-Signalwegs was zur Normalisierung des Energiehaushalts, Detoxifikation und einen Abbau beschädigter Proteine führt</li> </ul> | In primären Zellkulturen von Astrozyten und Neuronen Steigerung von zytoprotektiven und neuroprotektiven Reaktionen |

BDNF: Brain-derived neurotrophic factor; IGF: Insulin-like growth factor; MHC: Major histocompatibility complex; Nrf2-ARE: Nuclear factor E2-related factor 2 bzw. Antioxidant response element; NT: Neurotrophin

setzten Schüben zugelassen. Allerdings ist ihr Nutzen in dieser Phase der Erkrankung leider limitiert.

### Wirkungsmechanismus

Beta-Interferone wirken immunmodulierend, jedoch konnte auch die Induktion von Proteinen mit antioxidativem und neurotrophem Potenzial in vivo nachgewiesen werden (Tab. 1) [40]. Sie reduzieren die Häufigkeit von Schüben gegenüber Placebo um ungefähr 30%, ohne wesentliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Präparaten (Tab. 2) [13, 26, 43]. Als Vorteil der Beta-Interferon-Therapie gilt, dass sie bis zum Nachweis einer Schwangerschaft angewendet werden darf [48]. Zusätzliche Daten aus Langzeitbeobachtungen zeigen, dass die Erkrankung bei Patienten, die langfristig (mindestens 12 Jahre) mit Interferon beta-1b behandelt wurden, langsamer fortschritt als bei Patienten, die nur eine Kurzzeitbehandlung (etwa 1,6 Jahre) erhalten hatten [14, 34].

### Nebenwirkungen

Interferone sind makromolekulare, relativ hydrophile Glykoproteine und

müssen parenteral appliziert werden, was zu lokalen Injektionsreaktionen führen kann. Zu Beginn der Therapie treten zusätzlich häufig grippeähnliche Nebenwirkungen mit Fieber, Schüttelfrost oder Myalgien auf. Weiterer Nachteil der Beta-Interferon-Therapie ist das (seltene) Auftreten von Autoimmunthyreoiditiden und Depressionen. Da es sich um potenziell immunogene Substanzen handelt, lassen sich neutralisierende Antikörper bei 30% der Patienten unter der subkutanen Therapie mit Beta-Interferonen im Serum nachweisen, was die Wirksamkeit der Therapie beeinflussen kann [40].

### Neue IFN-Präparate

Auf der Basis von Ein-Jahres-Daten der Studie ADVANCE erhielt im Juli 2014 Peginterferon beta-1a (PEG-IFN, Plegridy®) in Europa zur Behandlung der schubförmig-remittierenden MS bei Erwachsenen die Zulassung und wird ab September 2014 in Deutschland verfügbar sein.

PEG-IFN ist eine neue Molekulareinheit, in der Interferon beta-1a pegyliert wird, um die Halbwertszeit des Präparats und die Zeitspanne, die der Wirkstoff

im Körper verbleibt, zu verlängern. Dadurch konnten eine zwei- und vierwöchentliche Verabreichung geprüft werden, die zu einer Verbesserung der Therapieadhärenz beitragen könnten. Die 2-Jahres-Ergebnisse der Phase-III-Studie ADVANCE zeigten eine gute Wirksamkeit und ein günstiges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil nach zweiwöchentlicher Gabe [5].

### Glatirameracetat: Basistherapie mit anderem Wirkprinzip

#### Indikation

Glatirameracetat (GLAT) wurde zuerst 1996 in den USA und 2001 in der EU als Copaxone® in den Handel gebracht. Glatirameracetat eignet sich auch für Patienten in einem frühen Stadium der Erkrankung und für Patienten mit einem klinisch isolierten Syndrom (KIS) und einem hohen Risiko, eine klinisch gesicherte multiple Sklerose zu entwickeln.

#### Wirkungsmechanismus

Glatirameracetat besteht aus einem polymerisierten Gemisch der vier wichtigsten Aminosäuren des basischen

Myelinproteins (MBP) im selben Verhältnis wie im Myelin. Es bindet an MHC-Proteine und verdrängt das Autoantigen aus seiner Bindung an den MHC-Komplex und an spezifischen Effektor-T-Zellen. Weitere potenzielle Wirkungsmechanismen wurden kürzlich bekannt (Tab. 1). Da es schnell zu Aminosäuren abgebaut wird, treten kaum systemische unerwünschte Wirkungen auf. In der Wirksamkeit ist Glatirameracetat mit den Beta-Interferonen vergleichbar, durch die tägliche subkutane Injektion von 20 mg Glatirameracetat kann eine mittlere Schubreduktion um etwa ein Drittel erreicht und die Progression der Behinderung signifikant verlangsamt werden [1].

**Nebenwirkungen**

Ein Nachteil von Glatirameracetat ist die täglich notwendige Injektion. Am häufigsten finden sich lokale Nebenwirkungen an der Injektionsstelle (bis zu 70% der behandelten Patienten), diese werden auf lokale Histaminfrei-

setzungen zurückgeführt. Bei 31% der Patienten, die mit Glatirameracetat behandelt wurden, kam es wenigstens einmal zu einer unmittelbaren Post-Injektions-Reaktion (Flushing).

Weltweit entstanden bis jetzt unter Therapie mit Glatirameracetat 30 Schwangerschaften. Teratogene oder abortive Wirkungen wurden dabei nicht beobachtet. Dennoch sollte die Behandlung vorsichtshalber abgebrochen werden, wenn eine Schwangerschaft eintritt [1].

**Neues zu Glatirameracetat**

Die Zulassung einer neuen Glatirameracetat-Formulierung mit 40 mg/ml (doppelt so viel Wirkstoff wie das Original), die nur noch dreimal pro Woche anstatt täglich gespritzt werden muss, ist bereits in den USA erfolgt, in Europa beantragt und für den Herbst 2014 erwartet. In einer Studie mit 1400 Patienten konnte gezeigt werden, dass das neue Regime die Schübe über einen Zeitraum von zwölf Monaten gegenüber Placebo deutlich reduziert [31].

Die Daten der Wirksamkeit unter den inzwischen etablierten immunmodulatorischen Basistherapien verdeutlichen, dass darunter vor allem Patienten mit hochaktiver multipler Sklerose weiter Schubaktivität und eine Verschlechterung der neurologischen Defizite gemäß EDSS (Expanded disability status scale) aufweisen [18].

**Antikörpertherapien: Natalizumab**

**Wirkungsmechanismus**

Natalizumab (Tysabri®) ist ein humanisierter monoklonaler IgG4-Antikörper gegen das Epitop „very late antigen-4“ (VLA-4) auf Immunzellen und nach seiner endgültigen Zulassung im Jahr 2006 der erste monoklonale Antikörper zur Therapie der MS.

**Indikation**

Natalizumab ist in Deutschland in erster Linie zur krankheitsmodifizierenden Monotherapie der hochaktiven, schub-

Tab. 2. Aktuelle parenterale Immunmodulatoren zur Behandlung der multiplen Sklerose (Vergleich zu Placebo; Ergebnisse nach 2 Jahren)

| Wirkstoff                                    | Jährliche Schubrate          | Anhaltende Behinderungsprogression | Neue T2-Läsionen | Gd <sup>+</sup> -Läsionen | Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)  | Monitoring  |
|--|------------------------------|------------------------------------|------------------|---------------------------|---|---|
| • Interferon beta-1b s.c. jeden zweiten Tag  | -33%                         | NS                                 | -75%             | -83%                      | Grippeähnliche NW, lokale Injektionsreaktionen, Leberwerteerhöhung, Depression, autoimmune Thyreoiditiden | Blutbild und Leberwerte im Baseline, dann initial monatlich und anschließend vierteljährlich, neutralisierende Antikörper   |
| • Interferon beta-1a i.m. wöchentlich        | -18%                         | -37%                               | NS               | -50%                      |   |   |
| • Interferon beta-1a s.c. dreimal/Woche      | -27% (22 µg)<br>-33% (44 µg) | -30%                               | -78%             | -88%                      |   |   |
| • Peginterferon beta-1a s.c. zweiwöchentlich | -36%                         | -38%                               | -67%             | -86%                      |   |   |
| • Glatirameracetat s.c. täglich              | -29%                         | NA                                 | -35%             | -45%                      | Lokale Injektionsreaktionen, Lipoatrophie, Flush  | NA  |
| • Glatirameracetat s.c. dreimal/Woche        | -34%                         | NS                                 | -35%             | -45%                      |   | NA  |
| • Natalizumab 300 mg i.v. monatlich          | -68%                         | -42%                               | -83%             | -92%                      | Infusionsreaktionen, PML  | Anti-JCV Antikörper, neutralisierende Antikörper, Blutbild, Leberwerte im Baseline und alle 3-6 Monate  |
| • Alemtuzumab 12 mg i.v. tgl. für 5 Tage*    | -49%                         | -42%                               | NS               | NS                        | Infusionsassoziierte Reaktionen, Zytopenien, ITP, autoimmune Nephropathien und Schilddrüsenerkrankungen   | Im Baseline und monatlich bis 48 Monate nach der letzten Infusion großes Blutbild, Serum-Creatinin, Urinuntersuchungen mit Mikroskopie, alle 3 Monate TSH, HPV-Screening jährlich, VZV-Antikörper Titer |

Gd<sup>+</sup>: Gadolinium-anreichernd; i.m.: intramuskulär; i.v.: intravenös; s.c.: subkutan; tgl.: täglich; \* im Vergleich zu Interferon beta-1a; NA: nicht anwendbar; NS: nicht signifikant; NW: Nebenwirkung; PML: progressive multifokale Enzephalopathie; ITP: idiopathische thrombozytopenische Purpura; TSH: Thyreotropin; HPV: Humanes Papilloma-Virus; VZV: Varicella-Zoster-Virus

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

förmig remittierend verlaufenden multiplen Sklerose (releasing-remitting MS, RRMS) zugelassen, nämlich bei Patienten, die unter einem Basistherapeutikum hohe klinische und radiologische Aktivität zeigen, oder Patienten mit Erstmanifestation einer rasch fortschreitenden (klinisch oder kernspintomographisch) schweren RRMS.

#### Pharmakokinetik

Nach Gabe von 300 mg Natalizumab wird vier Wochen nach der Infusion ein Sättigungsgrad des VLA-4 von >70% erreicht. Bei etwa 6% der Patienten treten in den ersten drei Monaten persistierende neutralisierende Antikörper auf, die die Ausscheidung des Arzneistoffs um das Dreifache erhöhen und bei fehlender Therapieeffektivität oder bei Auftreten von allergischen Reaktionen bestimmt werden müssen.

#### Klinische Datenlage

In der Phase-III-Studie AFFIRM konnte eine Schubreduktion von 68% gezeigt werden. Zum ersten Mal konnte auch ein positiver Einfluss auf andere klinische Parameter wie Freiheit von Krankheitsaktivität, Fatigue, kognitive Störungen und somit eine Besserung der Lebensqualität festgestellt werden [4, 41]. Der Anteil krankheitsfreier Patienten unter Natalizumab war signifikant höher als unter Placebo (37% vs. 7%;  $p < 0,0001$ ). Sogar für Patienten mit hochaktiver MS zeigte die Analyse ähnliche Ergebnisse (Natalizumab 27% vs. Placebo 2%;  $p < 0,0001$ ) [22, 24].

In einer weltweiten Phase-IIIb-Studie (ASCEND) soll die Wirksamkeit von Natalizumab zur Therapie der sekundär-progredienten MS (SPMS) geprüft werden. Die ersten Daten sind für Dezember 2014 angekündigt [46].

Bezüglich Neuroprotektion wurde eine dreifache Reduktion der Neurofilament-Konzentration im Liquor von MS-Patienten 6 und 12 Monate nach Natalizumab-Behandlung beschrieben [19].

Hellwig et al. erfassten 35 Schwangerschaften unter Natalizumab. Dabei konnten keine signifikanten Auffälligkeiten in Bezug auf Geburtsgewicht

und -länge detektiert werden [20, 23]. Natalizumab ist bei Kindern unter 18 Jahren kontraindiziert. Es liegen jedoch erste kleinere Fallserien zur Anwendung vor, die keine zusätzlichen Risiken bei Kindern anzeigen.

#### Progressive multifokale Enzephalopathie (PML)

Die schwerwiegendste Nebenwirkung unter Natalizumab-Therapie ist die progressive multifokale Enzephalopathie (PML), eine opportunistische Virusinfektion des Gehirns, die durch das Papovavirus-artige JC-Virus ausgelöst wird und oft tödlich verläuft oder bleibende Schäden verursacht.

Die Erstinfektion verläuft klinisch inapparent und wahrscheinlich erreicht das JC-Virus mit den B-Lymphozyten und über eine Infektion der mikrovaskulären Endothelzellen das ZNS. Das von PML-Patienten isolierte Virus weicht genetisch vom ursprünglichen Virus ab. JC-Virus infiziert, typischerweise mithilfe des Serotonin-Rezeptors 2A (5-HT<sub>2A</sub>R) als Korezeptor, die Oligodendrozyten, die Astrozyten und die Mikroglia, was zu einer Demyelinisierung führt.

Das klinische Erscheinungsbild ist abhängig von der Lokalisation der Entmarkungsherde. Neben fokalen zerebralen Symptomen (wie Paresen oder Hemianopsie) tritt bei 40 bis 50% der Patienten auch ein hirnorganisches Psychosyndrom mit kognitiven Einschränkungen auf. Zu epileptischen Anfällen kommt es in etwa 10% der Fälle. Diagnostisch wegweisend ist der Nachweis von JC-Virus-DNA im Liquor mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Die Sensitivität des Tests liegt in einem spezialisierten Labor bei 80% und die Spezifität deutlich über 90% [3].

Eine retrospektive Postmarketing-Studie der Herstellerfirma mit Daten bis zum Juni 2014 ergab weltweit 463 Erkrankte unter mehr als 120 500 behandelten Patienten (3,4 pro 1000; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 3,08–3,74).

#### Risikostatifizierung für PML

Bei der Behandlung von Patienten mit Natalizumab wird nun das PML-Risiko

von Patienten mit MS in Abhängigkeit von drei Risikofaktoren quantifiziert:

- **JCV-Antikörper-Status:** Ein JCV-Antikörper-Test ist seit Mai 2011 allgemein verfügbar, nachdem bei Blutproben von 54 PML-Patienten, bereits vor Krankheitsbeginn, JC-Virus-Antikörper nachweisbar waren. Die Seroprävalenz von IgG-Antikörpern gegen JCV oder das hauptsächliche Kapselprotein VP1 nimmt mit zunehmendem Alter zu. Altersgruppen zwischen 20 und 40 Jahren weisen in etwa 60% der Fälle Antikörper gegen JC-Virus auf. Die Bedeutung eines positiven Antikörpertests ist unklar, da offenbar nur sehr wenige der positiv Getesteten später tatsächlich eine PML entwickeln. Andererseits ist eine Neuinfektion unter Therapie bei JCV-Antikörper-negativen Patienten möglich, sodass sie auch zukünftig vor einer PML nicht sicher sind. Bei einem negativen JCV-Antikörper-Befund sollte aufgrund der etwa 2 bis 3% Serokonversion halbjährlich eine Nachbestimmung erfolgen. Die derzeitige Bewertung von JC-Virus-Antikörpern basiert auf einer retrospektiven Studie, daher entbindet ein fehlender Nachweis von Anti-JCV-Antikörpern keinesfalls von notwendigen Maßnahmen der Pharmakovigilanz.

- **Vorbehandlung mit Immunsuppressiva:** Besonders stark PML-gefährdet sind JCV-Antikörper-positiv Patienten, die zuvor mit Immunsuppressiva (unabhängig von Dauer, Abstand und Art der Immunsuppression) behandelt worden sind.

- **Dauer der Natalizumab-Therapie >2 Jahre:** Daten von retrospektiven Studien zeigen ein niedriges PML-Risiko im ersten Behandlungsjahr (0,06 [pro 1000 Patienten]; 95%-KI 0,02–0,12), was im zweiten (0,67; 95%-KI 0,51–0,86) und deutlich ab dem dritten (1,84; 95%-KI 1,53–2,21) und vierten Jahr (2,36; 95%-KI 1,82–2,92) nach Therapiebeginn weiter zunimmt.

Liegen alle drei Risikofaktoren vor, beträgt das Erkrankungsrisiko 11,1 pro 1000 Patienten (1 pro 91). Die Weiter-

behandlung nach 24 Monaten kann bei fehlender Kontraindikation und nach vorsichtiger Nutzen-Risiko-Abwägung mit expliziter Einwilligung des Patienten erfolgen.

### PML-Behandlungsprinzipien

Aus Studien zum natürlichen PML-Verlauf insbesondere bei HIV-Patienten wurde bekannt, dass eine rasche Wiederherstellung der Immunüberwachung im Gehirn durch Auswaschen von Natalizumab für die Prognose der Erkrankung essenziell ist, insbesondere in Bezug auf zytotoxische JC-Virus-spezifische Lymphozyten. Erwähnenswert ist, dass mittels drei- bis fünfmaligem Plasmaaustausch 93 % des Natalizumab aus dem Organismus eliminiert werden kann.

In-vitro-Daten zeigten, dass Mefloquin die zelluläre Infektion und Replikation des JC-Virus inhibiert, daher könnte man als individuellem Heilversuch mit einer Loading-Dose von 750 mg und dann mit einer Erhaltungsdosis von 250 mg einmal pro Woche behandeln. Zusätzlich gibt es Arbeiten, die Serotoninrezeptoren (5-HT<sub>2A</sub>R) auf Oligodendrozyten als maßgeblich für den Viruseintritt identifizieren und die Gabe von Mirtazapin bis 60 mg pro Tag sinnvoll erscheinen lassen.

Bereits für PML bei HIV-Patienten ist bekannt, dass durch das Immunrekonstitutionssyndrom (Immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS) (ungefähr vier Wochen nach der Plasmapherese) ein teils beträchtlicher Sekundärschaden entstehen kann. In solchen Fällen kann dann eine Glucocorticoid-Pulstherapie durchgeführt werden. Alle Behandlungen der PML sind, solange es keine verlässlichen Studienergebnisse gibt, individuelle Heilversuche. Für die Immuntherapie von MS-Patienten nach einer Natalizumab-assoziierten PML scheinen Beta-Interferone oder Glatirameracetat eine sichere Option zu sein [12].

Natalizumab ist gleichzeitig Beispiel dafür, dass Eingriffe in die äußerst komplexen Regulationswege des Immunsystems mithilfe immunmodulierender Substanzen zwar erstaunliche

Therapieerfolge, aber auch beträchtliche und unerwartete Gefahren mit sich bringen können.

### Antikörpertherapien: Alemtuzumab

#### Wirkungsmechanismus

Ein weiterer Fortschritt in der Behandlung von hoch aktiver MS, jedoch mit gleichen Bedenken bezüglich Nutzen-Risiko-Abwägung wurde mit dem zweiten humanisierten rekombinanten monoklonalen Antikörper erreicht. Alemtuzumab (Lemtrada®) ist ein gentechnisch hergestellter, humanisierter monoklonaler IgG1-kappa-Antikörper, der spezifisch an das Glykoprotein CD52 auf der Zelloberfläche von B- und T-Lymphozyten, NK-Zellen, Makrophagen und Granulozyten, allerdings nicht von Neutrophilen und hämatopoetischen Stammzellen bindet und diese so innerhalb von Stunden zerstört (**Tab. 1**). Bei ausgeprägter CD52-Expression in der chronisch-lymphatischen Leukämie und Non-Hodgkin-Lymphomen war Alemtuzumab seit 2001 und bis 2012 für diese Indikation zugelassen [38].

#### Indikation

Alemtuzumab ist seit September 2013 in Europa in der erweiterten Eskalationsstufe zur Schubprophylaxe der erwachsenen Patienten mit aktiver schubförmiger multipler Sklerose zugelassen (in den USA wurde die Zulassung bislang wegen einer ungünstigen Nutzen-Risiko-Beurteilung versagt; in Kanada ist Alemtuzumab erst nach unzureichendem Ansprechen auf Beta-Interferon oder ein anderes Basistherapeutikum zugelassen). Diese breite formale Indikation erfordert eine eingehende Nutzen-Risiko-Abwägung unter Einbeziehung der Einschlusskriterien der beiden Zulassungsstudien. Kriterien für eine Einstellung auf Alemtuzumab sind kernspintomographische Aktivität plus mindestens zwei Schübe in den vergangenen zwei Jahren, davon einer innerhalb der letzten zwölf Monate unter einer mindestens sechsmonatigen Therapie mit einem Basistherapeutikum,

MS-typische MRT-Veränderungen und eine Gesamterkrankungsdauer unter zehn Jahren. Darüber hinaus können Patienten mit aktiver MS primär mit Alemtuzumab behandelt werden, wenn sie während einer kurzen Krankheitsdauer eine sehr hohe Schubfrequenz oder mindestens zwei Schübe innerhalb des letzten Jahres erlitten haben und zusätzlich MRT-Aktivität (Gd-Aufnahme oder Zunahme der T2-Läsionslast im Vergleich zu einem früheren MRT) aufweisen [9].

#### Pharmakokinetik

Alemtuzumab wird in zwei Behandlungsphasen als Infusion verabreicht: Im ersten Jahr an fünf, im zweiten Jahr an drei aufeinander folgenden Tagen mit jeweils 12 mg i. v. Falls notwendig, kann im dritten Jahr erneut an drei Tagen behandelt werden. Danach ist die Behandlung abgeschlossen. Alemtuzumab führt nach jeder Behandlungsphase zu einer Depletion der zirkulierenden T- und B-Lymphozyten. Im Verlauf kommt es zu einer Repopulation der Lymphozyten mit einer etwas rascheren Erholung der B-Zellen, die in der Regel innerhalb von sechs Monaten abgeschlossen ist. Die Zahlen der CD3- und CD4-Lymphozyten steigen langsamer und erreichen die Ausgangswerte 12 Monate nach der Behandlung [27].

#### Klinische Datenlage

Alemtuzumab wird seit über zehn Jahren für die Behandlung der MS entwickelt. Das klinische Entwicklungsprogramm umfasste zwei randomisierte Phase-III-Studien. In CARE-MS I war Alemtuzumab signifikant wirksamer als Interferon beta-1a in Bezug auf die Verringerung der jährlichen Schubrate (Rückgang um 61 %, p=0,0056). In der Studie CARE-MS II erwies sich Alemtuzumab als signifikant wirksamer als Interferon beta-1a in Bezug auf die Verringerung der jährlichen Schubrate (Rückgang um 48 %, p=0,0121) [9, 10].

#### Nebenwirkungen

Vor der Behandlung müssen die Patienten über die Risiken und den Nutzen der

Behandlung sowie die Notwendigkeit einer 48-monatigen Nachbeobachtung nach der letzten Infusion aufgeklärt werden. Als Nebenwirkungen traten neben einer sehr nachhaltigen Leukopenie wiederholt weitere Autoimmunerkrankheiten auf, und zwar überwiegend in der Phase der Rekonstitution des Immunsystems. Ob sich hierfür bestimmte Zytokinconstellationen als prädiktive Risikomarker identifizieren lassen, wird zurzeit intensiv untersucht:

- Schwerwiegende Ereignisse von idiopathischer thrombozytopenischer Purpura (ITP) mit Neigung zu Blutergüssen, Petechien und spontanen Schleimhautblutungen wurden bei etwa 1 % der behandelten Patienten in kontrollierten klinischen Studien 14 bis 36 Monate nach der ersten Exposition beobachtet [45].
- Nephropathien, einschließlich Goodpasture-Syndrom (Anti-GBM-Glomerulonephritis), wurden bei 0,3 % der Patienten in klinischen Studien beobachtet, im Allgemeinen innerhalb von 39 Monaten nach der letzten Verabreichung.
- Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen (vor allem Hyper- und Hypothyreosen, aber auch Basedow-Krankheit) wurden bei 36 % im Rahmen klinischer MS-Studien in den 48 Monaten nach der ersten Exposition beobachtet. Die frühzeitige Erkennung und Behandlung von Autoimmunerkrankungen durch Therapie-Monitoring (**Tab. 2**) können das Risiko nicht erfolgreicher Behandlungsergebnisse senken [27].
- Die meisten der im Rahmen klinischer MS-Studien behandelten Patienten entwickelten leichte bis mittelschwere infusionsassoziierte Reaktionen (z. B. Kopfschmerz, Ausschlag, Fieber, Übelkeit) während und/oder bis zu 24 Stunden nach der Verabreichung. Um infusionsassoziierte Reaktionen zu lindern, wird an jedem der ersten drei Tage einer jeden Behandlungsphase die Vorbehandlung mit Glucocorticoiden, Antihistaminika und/oder Antipyretika empfohlen.

- Schwerwiegende Infektionen mit dem Varizella-Zoster-Virus (VZV) traten häufiger bei Alemtuzumab behandelten Patienten (0,3 %) als bei mit IFN- $\beta$  1a behandelten Patienten (0 %) auf. Eine Prophylaxe mit oralen Antiherpetika (z. B. 200 mg Aciclovir zweimal täglich) sollte bei allen Patienten einen Monat lang durchgeführt werden. Bei fehlenden Antikörpern gegen VZV ist eine Impfung vor Beginn der Behandlung nötig [38].

## Orale Substanzen: Fingolimod

### Indikation

Ein unerfüllter Bedarf in der MS-Therapie wurde in Deutschland im März 2011 mit der Zulassung des ersten oral verabreichbaren Wirkstoffs, Fingolimod (Gilenya<sup>®</sup>, 0,5 mg/Tag) für die gleiche Indikation wie Natalizumab (Eskalationstherapie bei hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender multipler Sklerose), gedeckt.

### Wirkungsmechanismus

Fingolimod ist eine synthetische Nachbildung des natürlichen Wirkstoffs Myriocin, interagiert mit dem Sphingosin-1-phosphat-Rezeptor 1 (S1P1), führt zu einer schnellen, irreversiblen Hemmung der Lymphozytenmigration aus den Lymphknoten und senkt dadurch die Entzündungsaktivität im ZNS (**Tab. 1**) [16]. Fingolimod wird bei oraler Gabe innerhalb von 12 bis 16 Stunden resorbiert und die Eliminationshalbwertszeit beträgt 6 bis 9 Tage. Weder Dialyse noch Plasmaphereseverfahren führen zu einer Elimination von Fingolimod aus dem Körper [21].

### Klinische Datenlage

Die Zulassung für MS basiert auf zwei Phase-III-Studien. In der TRANSFORMS-Studie kam es zu einer Reduktion der jährlichen Schubrate um 52 % im Vergleich zu Interferon beta-1a i. m., in der FREEDOMS-Studie betrug die Reduktion 54 % und in der FREEDOMS-II-Studie 48 % im Vergleich zu Placebo [2, 6, 39].

In einer „Real World“-Analyse und an Daten aus den PANGEA- und PEARL-

Studien zeigt sich zusätzlich, dass nur 27,8 % der Patienten in der Fingolimod-Gruppe die Medikamenteneinnahme unterbrachen, während es in der Injektionsgruppe zu einer Abbruchhäufigkeit von 50 % nach einem Jahr kam [51]. Fingolimod scheint zusätzlich auch andere MS-Symptome, beispielsweise Fatigue, Kognition und Lebensqualität, positiv zu beeinflussen [39]. Trotz einfacher Anwendung wird Fingolimod als Eskalationstherapie in Deutschland vorsichtig eingesetzt; der Grund liegt in der Einschätzung des potenziellen Nutzen-Risiko-Profiles.

### Nebenwirkungen

Eine gepoolte Analyse aller Sicherheitsdaten aus der Studien der Phase II und III lieferte keinerlei Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für Tumoren unter Fingolimod. Es kann jedoch zu Erhöhung der Leberenzyme, Leukopenien und Varizella-Zoster-Virus-Infektionen kommen. Entsprechendes Monitoring ist notwendig (**Tab. 3**). Vor Beginn der Behandlung mit Fingolimod und danach alle drei bis sechs Monate sollte eine ophthalmologische Beurteilung des Augenhintergrunds zum Ausschluss eines Makulaödems (Aufreten bei 0,4 % der Patienten, vor allem bei Diabetikern oder Patienten mit einer Uveitis in der Anamnese) erfolgen.

Aufgrund eines Abfalls der Herzfrequenz um etwa 10 % in den ersten sechs Stunden nach der ersten Medikamenteneinnahme wird eine 6-stündige kontinuierliche EKG-Nachüberwachung empfohlen. In den Studien ist es allerdings selten zu einer symptomatischen Bradykardie (0,5 %) oder einem symptomatischen AV-Block Grad II (0,1 %) gekommen. Die vorübergehende Natur dieser kardialen Nebenwirkung scheint mit dem funktionalen Antagonismus des S1P1-Rezeptors in atrialen Myozyten zusammenzuhängen. Bei Unterbrechung der Therapie für mehr als zwei Wochen ist wie bei einer Ersteinstellung auf das Medikament zu verfahren, wenn die Gabe von Fingolimod wieder aufgenommen wird. 24 Monate nach Therapiebeginn war der systolische Blutdruck im Mittel um 1,9 mm Hg und

Tab. 3. Aktuelle orale Immunmodulatoren zur Behandlung der multiplen Sklerose (Vergleich zu Plazebo; Ergebnisse nach 2 Jahren)

| Wirkstoff                                 | Jährliche Schubrate | Anhaltende Behinderungsprogression | Neue T2w-Läsionen | Gd <sup>+</sup> -Läsionen | Nebenwirkungen   | Monitoring   |
|---|---------------------|------------------------------------|-------------------|---------------------------|--|--|
| Fingolimod<br>0,5 mg täglich              | -48 %               | -36 %                              | -30 %             | -37 %                     | Sinusitis, Kopfschmerzen, Dyspnoe, Herpes-Infektionen, Leberwerterhöhung, Makulaödeme, Bradykardie | VZV-Serologie, Lymphozyten, Leberwerte im Baseline und nach 2 und 4 Wochen, danach alle 3–6 Monate, alle 3–6 Monate ophthalmologische Vorstellung, Blutdruckkontrollen |
| Teriflunomid<br>14 mg täglich             | -31 bis -36 %       | -30 bis -31 %                      | -67 %             | -80 %                     | Alopezie, Leberwerterhöhungen, GI-Beschwerden, Neutropenie, potenziell teratogen                   | Leberwerte und großes Blutbild im Baseline, Leberwerte alle 2 Wochen während der ersten 6 Monate, danach alle 8 Wochen, Blutdruckkontrolle                             |
| Dimethylfumarat<br>240 mg zweimal täglich | -44 bis -53 %       | -38 %                              | -71 bis -85 %     | -74 bis -90 %             | Flush, GI-Beschwerden, Lymphopenie, Leberwerterhöhung  | Leberwerte und ein großes Blutbild im Baseline und alle 4–6 Wochen   |

GI: Gastrointestinaltrakt; VZV: Varicella-Zoster-Virus

der diastolische um 0,7 mmHg höher als der Ausgangswert [6, 30].

Kürzlich wurden zwei Fälle gemeldet, bei denen Patienten, die jeweils für neun beziehungsweise 15 Monate mit Fingolimod behandelt worden waren, an den Folgen eines hämophagozytischen Syndroms (HPS) verstorben sind. HPS ist ein potenziell lebensbedrohliches hyper-inflammatorisches Syndrom, das unter anderem im Zusammenhang mit Infektionen beschrieben wurde. Klinisch manifestiert sich HPS oft durch Fieber, Asthenie, Hepatosplenomegalie und Adenopathie und weiter mit Leberversagen oder Atemnot. Laborchemische Befunde zeigen häufig eine progressive Zytopenie, Koagulopathie und Hyponatriämie. Es gibt bisher keine definierte Standardbehandlung für HPS. Eine frühzeitige Diagnosestellung ist wichtig für die erfolgreiche Behandlung des Syndroms.

### Orale Substanzen: Fumarate

Die ungesättigte Dicarboxylsäure Fumarsäure ist ein Isomer der Maleinsäure und ein Zwischenprodukt im Citratzyklus. Die antiinflammatorische Wirksamkeit der Ester der Fumarsäure, sogenannter Fumarate, entdeckte der Chemiker Schweckendiek im Selbstversuch durch die topische Therapie seiner Psoriasis; 30 Jahre später wurde eine Mischung verschiedener Fumarsäureester zur Therapie der schweren Psoriasis vulgaris zugelassen (Fuma-

derm<sup>®</sup>). Weitere Forschungsarbeiten ergaben eine Wirksamkeit auch bei der MS; für diese Indikation wurde im Folgenden der Fumarsäureester Dimethylfumarat isoliert und weiter untersucht [47].

#### Indikation

Im Februar 2014 wurde Dimethylfumarat (DMF, Tecfidera<sup>®</sup>) als Basistherapie der MS in Deutschland zugelassen. Die Anfangsdosis beträgt 120 mg zweimal täglich. Nach sieben Tagen wird die Dosierung auf die empfohlene Dosis von 240 mg zweimal täglich erhöht.

#### Wirkungsmechanismus

In-vitro-Untersuchungen ergaben, dass Monomethylfumarat (MMF), der aktive Hauptmetabolit von Dimethylfumarat, eine Verschiebung der T-Helferzell-Populationen von Th1- zu Th2-Zellen bewirkt. Auf molekularer Ebene ermöglicht der Wirkstoff die Bindung des Transkriptionsfaktors Nrf2 (Nuclear factor E2-related factor 2) an ein „antioxidant response element“ (ARE), was innerhalb der Zellen letztlich eine Normalisierung des Energiehaushalts bewirkt (Tab. 1) [7, 36, 44].

#### Pharmakokinetik

Nach oraler Einnahme von Dimethylfumarat wird die Substanz durch Esterasen schnell zu ihrem Metaboliten Monomethylfumarat (MMF) hydrolysiert. 210 Minuten nach Aufnahme erreicht MMF die höchste Plasmakonzentration

und hat eine Plasma-Halbwertszeit von etwa 30 bis 60 Minuten. MMF wird hauptsächlich über die Atemluft ausgeschieden. MMF überschreitet die Blut-Hirn-Schranke und erreicht gemäß präklinischen Studien im Liquor rund 25 % und im Hirngewebe etwa 8 bis 20 % der entsprechenden Plasmakonzentrationen.

#### Klinische Datenlage

In der CONFIRM-Studie wurde unter der zweimal täglichen Einnahme von Dimethylfumarat gegenüber den Ausgangswerten eine Reduktion der jährlichen Schubrate um 44 % beobachtet, bei dreimal täglicher Einnahme um 51 %. In derselben Studie führte die Applikation von Glatirameracetat zu einer Abnahme der Schubrate um knapp 30 % (wobei die Studie für einen direkten Vergleich nicht statistisch gepowert war). Weitere Analysen der CONFIRM-Studie zeigten, dass die Behandlung mit Dimethylfumarat zu einer Besserung verschiedener Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Short Form-36, SF-36) im Vergleich zu Plazebo führte. Die langfristige Sicherheit und Verträglichkeit von Dimethylfumarat wird in einer fünfjährigen Anschlussstudie (ENDORSE) untersucht, an der Patienten aus beiden Phase-III-Studien teilnehmen. Die vorliegende Interimsanalyse bestätigt das in der Phase III beobachtete günstige Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil [17, 28, 32].

**Nebenwirkungen**

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die zu einem Abbruch der Therapie (Inzidenz 1%) führten, waren Hitzegefühl (3%) und gastrointestinale Ereignisse (4%).

Die Häufigkeit gastrointestinaler Ereignisse (Diarrhö [14% versus 10%], Übelkeit [12% versus 9%], Erbrechen [8% versus 5%]) war bei Patienten unter Dimethylfumarat im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten erhöht. Diese Symptome nehmen jedoch nach etwa zwei- bis dreiwöchiger Einnahme ab. Daher empfiehlt es sich, Dimethylfumarat langsam einzudosieren und die Dosis erst zu steigern, wenn keine Unverträglichkeitssymptome mehr auftreten.

In klinischen Studien berichteten 34% der Patienten während des ersten Monats unter Dimethylfumarat über Hitzegefühl (Flushing). Eine Einnahme von 325 mg Acetylsalicylsäure, 30 Minuten vor Dimethylfumarat über vier Tage reduzierte das Auftreten und den Schweregrad der Symptomatik. Für die Patienten, die unter Hitzegefühl oder gastrointestinalen Nebenwirkungen leiden, kann die Einnahme von Dimethylfumarat zusammen mit einer Mahlzeit oder mit Milchprodukten die Verträglichkeit verbessern.

Es wurde ferner eine leichte Erhöhung der Leberenzyme und eine Abnahme der mittleren Lymphozytenzahlen bis ungefähr 30% ab Ausgangswert in einem Jahr beobachtet. Eine vorübergehende Erhöhung der mittleren Eosinophilenzahlen wurde in den ersten zwei Behandlungsmonaten beobachtet. In diesem Zusammenhang sind laborchemische Kontrollen von Leberwerten und ein großes Blutbild anzuraten (**Tab. 2**).

Aus der Anwendung von Fumaraten in der Behandlung der MS sind keine Fälle mit progressiver multifokaler Leukenzephalopathie bekannt, allerdings bei Psoriasis-Patienten unter Fumaderm-Behandlung, die durch Fehlmedikation eine langandauernde Immunsuppression erlitten.

**Orale Basistherapie: Teriflunomid**

Teriflunomid (Aubagio®) ist der aktive Metabolit von Leflunomid (z. B. Arava®), einem langwirksamen Antirheumatikum, das seit vielen Jahren als Basistherapie in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis eingesetzt wird.

**Wirkungsmechanismus**

Teriflunomid ist ein Inhibitor der mitochondrialen Dihydroorotatdehydrogenase, eines Schlüsselenzyms der Pyrimidinsynthese, und führt zu einer Pyrimidinepletion. Da aktivierte Lymphozyten zur Zellteilung von einer De-novo-Pyrimidinsynthese abhängen, hemmt die Teriflunomid-Behandlung die Immunzellproliferation (**Tab. 1**).

**Indikation**

Teriflunomid (14 mg/täglich) ist als orale Basistherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierender multipler Sklerose angezeigt.

**Klinische Studien**

In der TOWER-Studie lag die jährliche Schubrate mit der 14-mg-Dosierung bei nur noch 0,31 (Placebo: 0,5). Das entspricht einer signifikanten Reduktion im Vergleich zu Placebo um 22,3% bzw. 36,3%. Eine bestätigte Behinderungsprogression trat mit der 14-mg-Dosierung deutlich seltener auf als mit Placebo, die Reduktion betrug etwa 32%.

TENERE ist eine weitere abgeschlossene Phase-III-Studie in der 7 und 14 mg Teriflunomid mit einer zugelassenen Basistherapie (Rebif®) verglichen wurden. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Erste Ergebnisse gab es darüber hinaus von einer internationalen Phase-III-Studie (TOPIC) bei Patienten mit einem ersten neurologischen Ereignis. Im Vergleich mit Placebo kam es unter einer Therapie mit 14 mg Teriflunomid zu einer Reduktion des Risikos, nach einem KIS auch eine klinisch definierte MS zu entwickeln, um 42,6% und zu einer Reduktion des Ri-

sikos, einen weiteren Schub oder eine neue im MRT sichtbare Läsion zu entwickeln, um 35% [11, 42].

**Nebenwirkungen**

Zu den unerwünschten Ereignissen, die in den Studien häufiger waren als unter Placebo, zählt eine Erhöhung der Alaninaminotransferase-Werte innerhalb der ersten sechs Monate (54,0% bzw. 57,3% vs. 35,9% für Teriflunomid 7 bzw. 14 mg/Tag vs. Placebo). Eine mittlere Abnahme der Anzahl der weißen Blutkörperchen, hauptsächlich der Neutrophilen- und Lymphozytenzahl, während der ersten sechs Wochen wurde ebenfalls beobachtet. Sie stabilisierte sich dann auf erniedrigtem Niveau (<15%, ausgehend von den Werten zur Baseline). Entsprechend müssen die empfohlenen Monitoring-Maßnahmen durchgeführt werden (**Tab. 3**).

Haarausdünnung mit Haarausfall wurde bei 15,2% der mit 14 mg Teriflunomid versus 4,3% der mit Placebo behandelten Patienten innerhalb der ersten sechs Monate der Behandlung berichtet. Die meisten Fälle bildeten sich bei 90%, der mit 14 mg Teriflunomid behandelten Patienten zurück. Zu einem Behandlungsabbruch aufgrund schwererer Symptome kam es bei 1,4% in der Teriflunomid-14-mg-Gruppe versus 0% in der Placebo-Gruppe. In den Placebo-kontrollierten Studien betrug die Inzidenz bestätigter peripherer Neuropathien 2,2% unter 14 mg Teriflunomid im Vergleich zu 0,6% unter Placebo.

Bezüglich Wechselwirkungen wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Teriflunomid und Warfarin eine Abnahme um 25% des International-Normalised-Ratio(INR)-Peaks im Vergleich zu Warfarin allein beobachtet. Zusätzlich kam es zu einem Anstieg des Katabolismus von Ethinylestradiol (1,54-fach) und Levonorgestrel (1,41-fach), daher sollte die Art der oralen Kontrazeption, die zusammen mit Teriflunomid angewendet wird, beachtet werden.

**Schwangerschaft**

Teriflunomid kann schwerwiegende Schädigungen des Ungeborenen verursachen. Frauen im gebärfähigen Alter



müssen während der Behandlung mit Teriflunomid und danach so lange, wie die Plasmaspiegel von Teriflunomid über 0,02 mg/l liegen, eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Bei Schwangerschaftswunsch sollte ein Verfahren zur beschleunigten Elimination durchgeführt werden (Cholestyramin 8 g 3-mal täglich über 11 Tage oder 50 g orales Aktivkohlepulver, alle 12 Stunden über 11 Tage), um schneller einen Plasmaspiegel unter 0,02 mg/l zu erreichen. Sonst ist zu erwarten, dass es durchschnittlich acht Wochen dauert, bis Spiegel von unter 0,02 mg/l erreicht werden. Allerdings ist auch nach Durchführung eines der beiden Verfahren eine Überprüfung durch zwei separate Plasmaspiegelbestimmungen in einem Abstand von mindestens 14 Tagen sowie eine Wartezeit von anderthalb Monaten bis zur Fertilisation erforderlich. Sowohl Cholestyramin als auch Aktivkohlepulver können die Resorption von Östrogenen und Gestagenen derart beeinflussen, dass eine zuverlässige Verhütung mit oraler Kontrazeption nicht gewährleistet werden kann. Wenn entschieden wird, die Behandlung mit Teriflunomid zu beenden und eine andere Therapie zu beginnen, ist zu berücksichtigen, dass über einen Zeitraum von fünf Halbwertszeiten (etwa 3,5 Monate, bei einigen Patienten auch länger) noch Teriflunomid im Organismus vorhanden ist. Dies kann zu einer additiven Wirkung auf das Immunsystem führen [42].

## Ausblick

In den nächsten Jahren wird das komplexe Wechselspiel von Immunsystem, Nervensystem, Erbanlagen und Umwelteinflüssen bei multipler Sklerose immer besser verstanden werden. Durch Modulation des Immunsystems und damit Blockade entscheidender Schritte der Pathogenese mit den neuen Präparaten für Basis und Eskalationstherapie lassen sich, wie wir aus Therapiestudien wissen, neben der Reduktion der aktiven Läsionen und der Schubrate auch eine Verlangsamung der Atrophiezunahme und eine Verzögerung der Be-

hinderungsprogression erreichen. Es erstaunt daher nicht, dass eine möglichst früh einsetzende Therapie höhere Erfolgchancen einer Schadensbegrenzung verspricht und das Voranschreiten der MS verhindern oder zumindest verzögern könnte.

Die zukünftige Entwicklung in der MS-Therapie beinhaltet eine Kombination aus antientzündlichen und neuroprotektiven oder sogar neuroregenerativen Therapiestrategien. Neue Substanzen wie Laquinimod, Ocrelizumab und Daclizumab, die sich schon in fortgeschrittenen Phase-III-Studien befinden, sollen bald neue Entwicklungen in der Therapie der MS einleiten.

### Interessenkonflikterklärung

RG: Hat Redner- und Beraterhonorare sowie Forschungsunterstützung von Bayer, BiogenIdec, Genzyme, MerckSerono, Novartis, Sanofi-Aventis und TEVA erhalten.

KP: Es bestehen keine Interessenkonflikte.

### Review of current immunomodulatory treatment in multiple sclerosis. Summary and highlights of the new aspects in the treatment of multiple sclerosis after the approval of new oral and parenteral immunomodulators

During the past few years, research progress has initiated a new epoch in the treatment of many autoimmune diseases and among them of multiple sclerosis. Effective therapeutic approaches with specific monoclonal antibodies and oral substances raise the hope of around 2.5 million MS patients worldwide, but at the same time careful consideration of risks and benefits is crucial. Through antiinflammatory and neuroprotective effects of the new immunomodulators, clinical and radiological freedom of relapses, improvement of disability and of quality of life can be achieved.

*Key words:* Multiple sclerosis, treatment, demyelination, neurodegeneration

### Literatur

- Aharoni R. Immunomodulation neuroprotection and remyelination – The fundamental therapeutic effects of glatiramer acetate: A critical review. *J Autoimmun.* 2014 Jun 13. pii: S0896-8411(14)00094-8. doi: 10.1016/j.jaut.2014.05.005. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 24934599.
- Barkhof F, de Jong R, Sfikas N, de Vera A, et al.; on behalf of the TRANSFORMS study group. The influence of patient demographics, disease characteristics and treatment on brain volume loss in Trial Assessing Injectable Interferon vs FTY720 Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (TRANSFORMS), a phase 3 study of fingolimod in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014

May 8. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24812043.

- Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012;366:1870–80.
- Butzkueven H, Kappos L, Pellegrini F, Trojano M, et al.; on behalf of the TYSABRI Observational Program (TOP) Investigators. Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014 Feb 14; doi: 10.1136/jnnp-2013-306936. [Epub ahead of print].
- Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, et al.; for the ADVANCE Study Investigators. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014 Apr 30. pii: S1474-4422(14)70068-7. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70068-7. [Epub ahead of print].
- Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, Jeffery D, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13:545–56.
- Chen H, Assmann JC, Krenz A, Rahman M, et al. Hydroxycarboxylic acid receptor 2 mediates dimethyl fumarate's protective effect in EAE. *J Clin Invest* 2014;124:2188–92.
- Cocuzza CE, Piazza F, Musumeci R, Oggioni D, et al.; EBV-MS Italian Study Group. Quantitative detection of Epstein-Barr virus DNA in cerebrospinal fluid and blood samples of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *PLoS One* 2014;9:e94497.
- Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, et al.; CARE-MS I investigators. Alemtuzumab versus interferon beta-1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380:1819–28.
- Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, et al.; CARE-MS II investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380:1829–39.
- Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, et al.; for the TOWER Trial Group. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13:247–56.
- Dahlhaus S, Hoepner R, Chan A, Kleiter I, et al. Disease course and outcome of 15 monocentrically treated natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1068–74.
- Durelli L, et al. Autoimmune events during interferon beta-1b treatment for multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1999;162:74–83.
- Ebers GC, Reder AT, Traboulsee A, Li D, et al.; Investigators of the 16-Year Long-Term

- Follow-Up Study. Long-term follow-up of the original interferon beta-1b trial in multiple sclerosis: design and lessons from a 16-year observational study. *Clin Ther* 2009;31:1724–36.
15. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, et al.; CONFIRM Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:1087–97. Erratum in *N Engl J Med* 2012;367:1673.
  16. Fukumoto K, Mizoguchi H, Takeuchi H, Horiuchi H, et al. Fingolimod increases brain-derived neurotrophic factor levels and ameliorates amyloid  $\beta$ -induced memory impairment. *Behav Brain Res* 2014;268:88–93.
  17. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, et al.; DEFINE Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:1098–107. Erratum in *N Engl J Med* 2012;367:2362.
  18. Goodin DS, Traboulsee A, Knappertz V, Reder AT, et al.; 16-Year Long Term Follow-up Study Investigators. Relationship between early clinical characteristics and long term disability outcomes: 16 year cohort study (follow-up) of the pivotal interferon  $\beta$ -1b trial in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:282–7.
  19. Gunnarsson M, Malmström C, Axelsson M, Sundström P, et al. Axonal damage in relapsing multiple sclerosis is markedly reduced by natalizumab. *Ann Neurol* 2011;69:83–9.
  20. Haghikia A, Langer-Gould A, Rellensmann G, Schneider H, et al. Natalizumab use during the third trimester of pregnancy. *JAMA Neurol* 2014 May 12; doi: 10.1001/jamaneurol.2014.209. [Epub ahead of print].
  21. Hait NC, Wise LE, Allegood JC, O'Brien M, et al. Active, phosphorylated fingolimod inhibits histone deacetylases and facilitates fear extinction memory. *Nat Neurosci* 2014 May 25; doi: 10.1038/nn.3728. [Epub ahead of print].
  22. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol* 2009;8:254–60.
  23. Hellwig K, Haghikia A, Gold R. Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. *Mult Scler* 2011;17:958–63.
  24. Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, Confavreux C, et al.; AFFIRM and SENTINEL Investigators. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol* 2009;256:405–15.
  25. IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43:655–61.
  26. Jacobs DJ, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996;39:285–94.
  27. Jones JL, Coles AJ. Mode of action and clinical studies with alemtuzumab. *Exp Neurol* 2014 May 2. pii: S0014-4886(14)00120-4. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.04.018. [Epub ahead of print].
  28. Kappos L, Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Quality of life outcomes with BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the DEFINE study. *Mult Scler* 2014;20:243–52.
  29. Kappos L, Gold R, Miller DH, Macmanus DG, et al.; BG-12 Phase IIb Study Investigators. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet* 2008;372:1463–72.
  30. Karlsson G, Francis G, Koren G, Heining P, et al. Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology* 2014 Jan 24. [Epub ahead of print].
  31. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, et al.; GALA Study Group. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013;73:705–13.
  32. Kita M, Fox RJ, Phillips JT, Hutchinson M, et al. Effects of BG-12 (dimethyl fumarate) on health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: findings from the CONFIRM study. *Mult Scler* 2014;20:253–7.
  33. Kvistad S, Myhr KM, Holmøy T, Bakke S, et al. Antibodies to Epstein-Barr virus and MRI disease activity in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014 May 19. pii: 1352458514533843. [Epub ahead of print].
  34. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 2010;133:1900–13.
  35. Linker RA, Gold R. Dimethyl fumarate for treatment of multiple sclerosis: mechanism of action, effectiveness, and side effects. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013;13:394.
  36. Linker RA, Lee DH, Ryan S, van Dam AM, et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain* 2011;134:678–92.
  37. Marnett G, Cossu D, Cocco E, Masala S, et al. Epstein-Barr virus and Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis peptides are cross-recognized by anti-myelin basic protein antibodies in multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol* 2014;270:51–5.
  38. Menge T, Stüve O, Kieseier BC, Hartung HP. Alemtuzumab: The advantages and challenges of a novel therapy in MS. *Neurology* 2014 Jun 11. pii: 10.1212/WNL.0000000000000540. [Epub ahead of print].
  39. Montalban X, Comi G, O'Connor P, Gold S, et al. Oral fingolimod (FTY720) in relapsing multiple sclerosis: impact on health-related quality of life in a phase II study. *Mult Scler* 2011;17:1341–50.
  40. Núñez C, Cénit MC, Alvarez-Lafuente R, Río J, et al. HLA alleles as biomarkers of high-titre neutralising antibodies to interferon- $\beta$  therapy in multiple sclerosis. *J Med Genet* 2014;51:395–400.
  41. O'Connor P, Goodman A, Kappos L, Lublin F, et al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS Study. *Neurology* 2014 Jun 4. pii: 10.1212/WNL.0000000000000541. [Epub ahead of print].
  42. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, et al.; TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011;365:1293–303.
  43. Paty DW, et al. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1993;43:662–7.
  44. Reick C, Ellrichmann G, Thöne J, Scannevin RH, et al. Neuroprotective dimethyl fumarate synergizes with immunomodulatory interferon beta to provide enhanced axon protection in autoimmune neuroinflammation. *Exp Neurol* 2014;257C:50–6.
  45. Robertson NP, Scolding NJ. Immune reconstitution and treatment response in multiple sclerosis following alemtuzumab. *Neurology* 2014 May 16. pii: 10.1212/WNL.0000000000000530. [Epub ahead of print].
  46. Romme Christensen J, Ratzner R, Börnsen L, Lyksborg M, et al. Natalizumab in progressive MS: results of an open-label, phase 2A, proof-of-concept trial. *Neurology* 2014;82:1499–507.
  47. Salmen A, Gold R. Mode of action and clinical studies with fumarates in multiple sclerosis. *Exp Neurol* 2014 Feb 22. pii: S0014-4886(14)00060-0. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.02.015. [Epub ahead of print].
  48. Sandberg-Wollheim M, Frank D, Goodwin TM, Giesser B, et al. Pregnancy outcomes during treatment with interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65:802–6.
  49. Stuke K, Flachenecker P, Zettl UK, Elias WG, et al. Symptomatology of MS: results from the German MS Registry. *J Neurol* 2009;256:1932–5.
  50. Ziemssen T, Vollmar P, Meergans M, Tracik FM, et al. Interim results of the PANGAEA and PEARL studies. Comparing treatment satisfaction and pharmaco-economic data of Fingolimod (Gilenya®) and first-line therapies in multiple sclerosis patients in Germany. *Neurology* 2013 Feb 12; 80(Meeting Abstracts 1): P03.220.