

Neue orale Immunmodulatoren zur Therapie der multiplen Sklerose

Gisa Ellrichmann und Ralf Gold, Bochum

Die multiple Sklerose (MS) ist als chronische Erkrankung nach wie vor die häufigste neurologische Ursache körperlicher Behinderungen bei jungen Erwachsenen. Durch den routinemäßigen Einsatz von Interferonen kann die Erkrankung bereits seit Jahrzehnten positiv beeinflusst werden, doch einige Patienten stehen der subkutanen oder intramuskulären Anwendung der Arzneimittel skeptisch gegenüber. Mit Natalizumab wurde vor mehr als zehn Jahren eine Therapie entwickelt, die intravenös appliziert wird. Obwohl es nur im Abstand von vier Wochen verabreicht werden muss, wird auch dies von einzelnen MS-Erkrankten abgelehnt. In den letzten Jahren wurden bei der Entwicklung wirksamer oraler Immuntherapeutika zur Behandlung der multiplen Sklerose große Fortschritte erreicht. Fingolimod wurde als erstes orales MS-Therapeutikum für die Eskalationstherapie bei Patienten mit hochaktiver, schubförmig-remittierender MS zugelassen. Dimethylfumarat, Teriflunomid und Laquinimod wurden bzw. werden in Phase-III-Studien untersucht, so dass weitere oral anwendbare therapeutische Optionen in greifbare Nähe zu rücken scheinen. Man kann davon ausgehen, dass das Repertoire der MS-Therapeuten im klinischen Alltag in den nächsten Jahren weiter vergrößert wird, so dass eine zunehmende Individualisierung der MS-Behandlung möglich wird.

Schlüsselwörter: Multiple Sklerose, Fingolimod, Dimethylfumarat, Laquinimod, Teriflunomid

Psychopharmakotherapie
2012;19:54–60.

Fingolimod

Fingolimod (FTY720, Gilenya®) wurde in Deutschland im März 2011 als das erste orale Immuntherapeutikum zur Behandlung der multiplen Sklerose (MS) zugelassen, und zwar als Eskalationstherapie der schubförmig verlaufenden MS. Strukturell handelt es sich bei Fingolimod um ein Derivat eines immunologisch wirksamen Inhaltsstoffs (Myriocin) des in der traditionellen chinesischen Medizin verwendeten Pilzes *Isaria sinclairii* [10].

Wirkungsmechanismus

Fingolimod gehört zu der neuen Wirkstoffklasse der Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren. Sphingosin-1-Phosphat (S1P) wird durch Sphingosinkinasen aus Sphingosin gebildet und durch die S1P-Lyase irreversibel gespalten.

S1P-Rezeptoren kommen in fünf Formen im menschlichen Körper vor. Die S1P-Rezeptoren (S1PR) 1 bis 3 sind im menschlichen Körper ubiquitär verteilt, während S1P-Rezeptoren vom Typ 4 ausschließlich auf Zellen des lymphatischen und hämatopoetischen Gewebes zu finden sind. Der S1P-Rezeptor 5 wird vorrangig im zentralen Nervensystem (ZNS) exprimiert [9, 28].

Fingolimod wird in vivo phosphoryliert, wobei der aktive Metabolit Fingolimod-Phosphat entsteht. Fingolimod-Phosphat bindet als hochaffiner Agonist

an die Rezeptoren S1PR1, S1PR4 und S1PR5, sowie mit geringerer Affinität an den S1PR2 [8].

Die Bindung von Fingolimod-Phosphat an S1P-Rezeptoren an der Oberfläche von T-Lymphozyten (CD4⁺- und CD8⁺-Zellen) sowie B-Zellen bewirkt eine Internalisierung der S1P-Rezeptoren, worauf die Immunzellen in sekundären lymphatischen Organen zurückgehalten werden. Konsekutiv sinkt die Entzündungsaktivität im zentralen Nervensystem. Nicht beeinflusst werden die Aktivierung von T-Zellen sowie die Memory-T- und B-Zell-Antwort.

Pharmakokinetik

Nach oraler Gabe wird Fingolimod innerhalb von 12 bis 16 Stunden resorbiert. Die Eliminationshalbwertszeit von Fingolimod und Fingolimod-Phosphat beträgt 6 bis 9 Tage. Der Wirkstoff kann weder durch Dialyse noch durch Plasma-Austausch aus dem Körper eliminiert werden.

Klinische Studien

Durchgeführt wurden zwei große Phase-III-Studien: die FREEDOMS- und die TRANSFORMS-Studie (**Kasten** „Phase-III-Studien mit Fingolimod“) [5, 16]. In der erstgenannten Studie wurde Fingolimod in zwei Dosierungen (0,5 und 1,25 mg/Tag) mit Placebo verglichen. Nach dem Beobachtungszeitraum von 24 Monaten zeigte sich unter Fingolimod gegenüber Placebo eine signifikante Reduktion der jährlichen

Dr. Gisa Ellrichmann, Prof. Dr. med. Ralf Gold,
Neurologische Klinik, St. Josef Hospital Bochum,
Ruhr-Universität Bochum, Gudrunstraße 56,
44791 Bochum, E-Mail: Gisa.Ellrichmann@
ruhr-uni-bochum.de

Schubrate um 54% bzw. 60% (0,5 bzw. 1,25 mg/Tag, jeweils $p < 0,001$). In der TRANSFORMS-Studie wurde Fingolimod (0,5 oder 1,25 mg/Tag) über 12 Monate mit Interferon beta-1a i. m. (Avonex[®]) verglichen. In Bezug auf die jährliche Schubrate als primärem Endpunkt zeigte sich unter Fingolimod gegenüber dem Interferon eine signifikante Reduktion um 39 bzw. 52% (0,5 bzw. 1,25 mg/Tag, jeweils $p < 0,001$). In der Hochdosis-Verum-Gruppe mussten allerdings vermehrt Infektionen, vor allem Herpesvirus-Infektionen, sowie zwei Todesfälle infolge einer Herpes-simplex- bzw. einer Varizella-Zoster-Virus[VZV]-Infektion verzeichnet werden.

Nebenwirkungen von Fingolimod, die in beiden Studien auftraten, waren Bradykardien, atrioventrikuläre Reizleitungsstörungen, die Entwicklung einer leichten Hypertonie, Makulaödeme sowie laborchemisch erhöhte Leberwerte (z. B. Alaninaminotransferase [ALT], Gammaglutamyltransferase [GGT]). In der seit 2008 laufenden INFORMS-Studie wird die Wirksamkeit von Fingolimod bei primär chronisch progredienter multipler Sklerose untersucht, verglichen wird dabei mit Placebo.

Dosierung

Unter Berücksichtigung der Studienergebnisse wird Fingolimod als Kapsel mit 0,5 mg einmal täglich oral eingenommen. Eine Dosisanpassung nach Gewicht, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit oder bei leichter Leberinsuffizienz ist nicht notwendig.

Vorsichtsmaßnahmen

Vor Therapiebeginn sind Kontrollen von Blutbild plus Differenzialblutbild, Leberwerten (ALT, GGT, Aspartataminotransferase [AST], Bilirubin), Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit [BSG] und VZV-Serologie sowie ein Schwangerschaftstest obligat. Als Ergänzung empfehlen sich Kontrollen der Hepatitis- und der HIV-Serologie. Bei Behandlungsbeginn muss ein höchstens drei bis sechs Monate altes Magnetresonanztomogramm (MRT) des Schädels vorliegen, da unter Therapie mit

Fingolimod einzelne Fälle atypischer ZNS-Läsionen beschrieben wurden, die unter anderem denen eines Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) ähnelten [15].

Dokumentiert wurde eine vorübergehende Abnahme der Herzfrequenz um etwa 10%, so dass ein aktuelles Elektrokardiogramm (EKG) zum Ausschluss höhergradiger AV-Blockierungen vorliegen muss.

Bei allen Patienten, die mit der Behandlung beginnen, sollte die Überwachung während der ersten 6 Stunden nach Verabreichung von Fingolimod folgende Maßnahmen beinhalten:

1. ein 12-Kanal-EKG vor der Erstgabe und 6 Stunden nach der ersten Dosis;
2. eine kontinuierliche 6-stündige EKG-Überwachung;
3. stündliche Messungen von Blutdruck und Herzfrequenz.

Bei Patienten mit Hinweisen auf klinisch bedeutsame kardiale Auffälligkeiten sollte die Überwachung bis zu deren Rückbildung weitergeführt werden.

Makulaödeme traten während der Studien bei 0,4% der Patienten auf, vor allem während der ersten vier Monate. Hieraus resultiert die Notwendigkeit einer ophthalmologischen Beurteilung des Augenhintergrunds vor Beginn der Behandlung mit Fingolimod. Während der Behandlung sollten Kontrollen im Abstand von 3 bis 4 Monaten bzw. unverzüglich bei Auftreten von unklaren Sehstörungen durchgeführt werden.

Fazit

Fingolimod (0,5 mg/Tag) ist eine zugelassene orale Behandlungsoption für die Eskalationstherapie bei *hochaktiver schubförmig-remittierender multipler Sklerose* (relapsing-remitting MS, RRMS); es ist also indiziert bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Basistherapie und bei Non-Respondern unter einer Basistherapie. Eine weitere Indikation sind Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierender multipler Sklerose. Fingolimod wird als Monotherapie gegeben, bei Schüben kann begleitend eine kurzfristige Glucocorticoid-Therapie erfolgen.

Phase-III-Studien mit Fingolimod

FREEDOMS: FTY720 research evaluation effects of daily oral therapy in multiple sclerosis

TRANSFORMS: Trial assessing injectable interferon versus FTY720 oral in relapsing-remitting multiple sclerosis

INFORMS: Investigating FTY720 oral in primary progressive multiple sclerosis

Nach einem Todesfall ungeklärter Ursache in den USA wird die Substanz aktuell durch die Arzneimittelüberwachungs-Behörden der EU kontrolliert. Die strenge Indikationsstellung und detaillierte Einhaltung der beschriebenen Vorsichtsmaßnahmen sowie engmaschige Verlaufskontrollen sind dringend einzuhalten.

Dimethylfumarat

Fumarsäure kommt als Bestandteil des Citronensäurezyklus physiologisch im menschlichen Organismus vor. Fumarat entsteht aus Succinat via Succinatdehydrogenase und wird durch das Enzym Fumarase in Maleat umgewandelt. Bereits 1959 wandte der deutsche Chemiker Schweckendiek die Fumarsäure im Rahmen eines Selbstversuchs erfolgreich zur Behandlung der Schuppenflechte an; bei dieser Hautkrankheit handelt es sich wie bei der multiplen Sklerose um eine T-Zell-vermittelte Immunerkrankung [27]. Eine Mischung verschiedener Fumarsäureester ist seit 1994 zur Therapie der Psoriasis vulgaris zugelassen (Fumaderm[®]) [1]. Der Hauptbestandteil dieser Mischung, Dimethylfumarat, wird unter dem Kürzel BG00012 als Immuntherapeutikum für die Behandlung der multiplen Sklerose untersucht.

Wirkungsmechanismus

In Blutanalysen zeigt sich nach regelmäßiger Einnahme von Fumarsäureestern eine Verminderung der Anzahl von CD4⁺- und CD8⁺-T-Lymphozyten [29]. In-vitro-Untersuchungen ergaben, dass Monomethylfumarat, der aktive

Phase-III-Studien mit Dimethylfumarat

DEFINE: Determination of the efficacy and safety of oral fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis

CONFIRM: Comparator and an oral fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis

Hauptmetabolit der Fumarsäureester-mischung, die Freisetzung verschiedener Zytokine beeinflusst; so werden die Interleukine 4 und 5 nach Zugabe des Fumarats vermehrt und Interferon gamma in geringerem Umfang freigesetzt. Man nimmt daher an, dass Monomethylfumarat eine Verschiebung der T-Helferzell-Populationen von Th1- zu Th2-Zellen bewirkt [14, 19, 37].

Auf molekularer Ebene konnte eine Aktivierung des sogenannten Nrf2-ARE-Signalwegs als Wirkungsmechanismus von Dimethylfumarat identifiziert werden: Der Wirkstoff ermöglicht die Bindung des Transkriptionsfaktors Nrf2 (nuclear factor E2-related factor 2) an ein sogenanntes „antioxidant response element“ (ARE), was innerhalb der Zellen letztlich eine Normalisierung des Energiehaushalts, eine Detoxifikation und einen Abbau beschädigter Proteine bewirkt. In Versuchen mit Rattengliazellen erhöhte Dimethylfumarat die Expression des Detoxifikationsenzym NAD(P)H-Chinolonreductase (NQO1), ferner verminderte es die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen (TNF- α , IL-1 β , IL-6) und von neurotoxisch wirkendem Stickstoffmonoxid (NO). Aufgrund dessen wird Dimethylfumarat sowohl eine antiinflammatorische als auch eine potenziell neuroprotektive Wirkung zugesprochen [22, 34].

Pharmakokinetik

Nach oraler Einnahme von Dimethylfumarat wird die Substanz durch Esterasen schnell zu ihrem Metaboliten Monomethylfumarat (MMF) hydrolysiert. Nach vollständiger Absorption im Dünndarm erfolgt die Interaktion mit Immunzellen im Blutkreislauf. MMF ist der stärkste bioaktive Metabolit, der hauptsächlich über die Atemluft ausge-

schieden wird. Geringe Mengen werden über Urin und Stuhl ausgeschieden. Eine Cytochrom-P450-abhängige Verstoffwechslung über die Leber erfolgt in nicht relevanter Menge [32].

Klinische Studien

In einer 2006 veröffentlichten Pilotstudie wurden Fumarsäureester erstmals bei Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose angewandt [26]. Über einen Zeitraum von 70 Wochen zeigte sich hierbei im Vergleich zu den Ausgangswerten eine signifikante Reduktion der Schubrate sowie eine deutliche Verringerung Gadolinium-aufnehmender Läsionen im MRT.

Mittlerweile wurden zwei große Phase-III-Studien abgeschlossen, in denen Dimethylfumarat in einer Dosierung von zwei- oder dreimal täglich 240 mg über zwei Jahre untersucht wurde (**Kasten** „Phase-III-Studien mit Dimethylfumarat“): In der DEFINE-Studie wurde es mit Placebo verglichen, in der CONFIRM-Studie mit Placebo und Glatirameracetat 20 mg/Tag s. c. (Copa-xone[®]).

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 %. Im Vergleich dazu führte die Applikation von Glatirameracetat zu einer Abnahme der Schubrate um knapp 30 %. In der DEFINE-Studie lag die Reduktion der jährlichen Schubrate mit Dimethylfumarat in derselben Größenordnung wie in der CONFIRM-Studie [25].

Nebenwirkungen

Als häufigste Nebenwirkung sind nach der Einnahme von Dimethylfumarat gastrointestinale Störungen wie Diarrhö, Oberbauchkrämpfe, Völlegefühl und Blähungen zu verzeichnen. Diese Symptome nehmen jedoch nach etwa zwei- bis dreiwöchiger Einnahme ab. Daher empfiehlt es sich, Dimethylfumarat langsam einzudosieren.

Im Rahmen der Studien wurden ferner eine Erhöhung der Leberenzyme und gelegentlich eine Flush-Symptomatik

beobachtet. In diesem Zusammenhang sind laborchemische Kontrollen von Leberwerten und ein großes Blutbild, das den Lymphozytenstatus beinhaltet, in vier- bis sechswöchigem Abstand notwendig.

Fazit

Die Wirksamkeit von Dimethylfumarat bei schubförmiger multipler Sklerose wurde in großen Studien belegt. Sie beruht wahrscheinlich auf einer immunmodulierenden und einer neuroprotektiven Wirkung. Als gut verträgliche Substanz mit einem aus der Psoriasis-therapie bekannten Sicherheitsprofil ist Dimethylfumarat ein vielversprechender Kandidat für die orale MS-Therapie. Bis zur Zulassung, die für die Therapie der schubförmigen multiplen Sklerose für Anfang 2013 erwartet wird, sind MS-Patienten auf bisher etablierte Behandlungsmethoden angewiesen.

Teriflunomid

Teriflunomid (A771726) ist der aktive Metabolit von Leflunomid (z. B. Arava[®]), einem langwirksamen Antirheumatikum, das seit vielen Jahren als Basistherapie in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis und der Psoriasis-Arthritis eingesetzt wird. Leflunomid wird in der Darmwand und der Leber durch Öffnung eines Isoxazolrings in die Wirkform umgewandelt.

Seit eine Wirksamkeit von Teriflunomid bei der experimentellen Autoimmun-Enzephalomyelitis (EAE), einem Tiermodell der multiplen Sklerose nachgewiesen wurde, wird die Substanz für den Einsatz als MS-Therapeutikum untersucht.

Wirkungsmechanismus

Teriflunomid ist ein reversibler Inhibitor des mitochondrialen Enzyms Dihydroorotat-Dehydrogenase, das an der Pyrimidin-Synthese beteiligt ist. Aktivierte Lymphozyten sind auf eine Pyrimidin-Synthese angewiesen, um sich teilen zu können; als Folge der Synthesehemmung vermindert Teriflunomid daher die Proliferation von Lym-

phozyten. Darüber hinaus beeinflusst Teriflunomid die Interaktion zwischen T-Zellen und Antigen-präsentierenden Zellen, die eine bedeutende Funktion für die T-Zell-Immunantwort haben [36]. Daneben gibt es Hinweise darauf, dass Teriflunomid die Aktivierung des NF- κ B (Nuclear factor kappa B)-Signalwegs durch Hemmung des Tumornekrosefaktors alpha (TNF- α) hemmen könnte [21].

Pharmakokinetik

Teriflunomid ist im Plasma zu mehr als 99 % an Proteine gebunden. Aufgrund eines enterohepatischen Kreislaufs hat es eine sehr lange Halbwertszeit. Ohne Intervention können theoretisch mit einer Latenz von bis zu zwei Jahren Plasmaspiegel mit einem minimalen teratogenen Risiko erreicht werden [17]. Die Elimination von Teriflunomid kann durch Gabe von Colestyramin oder Aktivkohle beschleunigt werden [17, 30].

Klinische Studien

In der Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie TEMSO (**Kasten** „Phase-III-Studien mit Teriflunomid“) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Teriflunomid (7 und 14 mg/Tag) bei Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose über 108 Wochen untersucht [23] (vgl. Literaturreferat auf Seite 85 in dieser Ausgabe der PPT).

Primärer Endpunkt war die Reduktion der jährlichen Schubrate. Im Vergleich zur Placebo-Gruppe, in der die Schub-

rate bei 0,54 lag, betrug die Schubrate in beiden Verum-Gruppen 0,37 (jeweils $p < 0,001$). Die Zeit, die bis zum Auftreten des ersten Schubs verstrich, war bei den mit Teriflunomid behandelten Patienten länger als bei denen der Placebo-Gruppe. Im MRT war das Gesamtvolumen der MS-typischen Läsionen nach Einnahme von 7 mg Teriflunomid um 39 % und nach Einnahme der doppelten Dosis Teriflunomid um 67 % geringer als unter Placebo. Auch die Anzahl der einzelnen aktiven Läsionen sowie die Anzahl Gadolinium-aufnehmender T1-Läsionen waren unter Teriflunomid gegenüber Placebo verringert.

Die zweite große, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie (TOWER) wird 2012 abgeschlossen sein. Das Ziel dieser Studie ist die Bewertung des Effekts von Teriflunomid im Vergleich mit Placebo auf die jährliche Schubrate. Weiterhin wird über einen Zeitraum von 48 bis 158 Wochen die Zeit bis zum Vorschreiten einer MS-bedingten Behinderung bestimmt.

Ein Wirksamkeitsvergleich zwischen Teriflunomid (7 und 14 mg/Tag) und Interferon beta-1a i. m. erfolgt in der multizentrischen TENERE-Studie; auch hier wird als voraussichtliches Studienende 2012 angegeben. Zweck der TERACLES-Studie, einer multinationalen Phase-III-Studie, ist, die klinischen Vorteile von Teriflunomid als Zusatztherapie bei Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose zu bewerten.

Nebenwirkungen

Zu den unerwünschten Ereignissen, die in der TEMSO-Studie unter Teriflunomid häufiger waren als unter Placebo, zählt neben Diarrhö, Übelkeit und leichtem Haarausfall auch eine Erhöhung der Alanin-Aminotransferasewerte. Ein Anstieg der ALT war in den Teriflunomid-Gruppen bedeutend häufiger als in der Placebo-Gruppe (54,0 % bzw. 57,3 % vs. 35,9 % für Teriflunomid 7 bzw. 14 mg/Tag vs. Placebo). Im Placebo-Arm trat ein Fall einer ausgeprägten Herpes-Zoster-Infektion auf und nach Einnahme von Teriflunomid wurden drei Fälle einer schweren Pyelonephritis dokumentiert [17].

Fazit

Teriflunomid stellt sich als interessante Alternative zu den bisherigen MS-Therapeutika dar. Konkrete Aussagen über das Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil sowie den Zeitpunkt einer eventuellen Zulassung sind erst nach Abschluss der noch laufenden Studien möglich.

Laquinimod

Laquinimod (ABR-215062) ist ein Strukturanalogon des Wirkstoffs Roquinimex (Linomid), der sich für die MS-Therapie aufgrund eines ungünstigen Nutzen-Risiko-Profiles in klinischen Studien als ungeeignet erwies. Wie Teriflunomid zeigte Laquinimod im Tiermodell der experimentellen Autoimmun-Enzephalomyelitis eine sehr gute Wirksamkeit [3, 18, 31, 35].

Wirkungsmechanismus

Laquinimod vermindert die Infiltration von Makrophagen, CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen in das zentrale Nervensystem, besonders auf Rückenmarksebene. Der genaue Wirkungsmechanismus ist allerdings noch unbekannt.

Durch Laquinimod wird weder die Anzahl der B- und T-Zellen vermindert noch die Lymphozytenproliferation gehemmt. Beschrieben wurde aber eine Herunterregulation von Genen, die an der Entzündungsreaktion und der Antigen-Präsentation über MHC-II-Moleküle (major histocompatibility class II) beteiligt sind. Weiterhin induziert Laquinimod eine Verschiebung des Th1-/Th2-Zytokin-Verhältnisses zugunsten von Th2-Zytokinen, also hin zu Interleukin 4, Interleukin 10 und Transforming growth factor beta (TGF- β). Im Tiermodell konnte nachgewiesen werden, dass Laquinimod die Produktion der Interleukine 1 und 17 vermindert [2, 11].

Pharmakokinetik

Laquinimod besitzt eine hohe orale Bioverfügbarkeit. Die maximale Plasmakonzentration ist innerhalb von 60 Minuten nach oraler Einnahme erreicht. Die Substanz besitzt eine geringe Af-

Phase-III-Studien mit Teriflunomid

TEMSO: Teriflunomide multiple sclerosis oral

TOWER: A multicenter double-blind parallel-group placebo-controlled study of the efficacy and safety of teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis

TENERE: A multicenter, randomized, parallel-group, rater-blinded study comparing the effectiveness and safety of teriflunomide and interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis

finität zum Cytochrom-P450-System, speziell dem Isoenzym CYP3A. Laquinimod wird in der Leber metabolisiert und in Form inaktiver Metaboliten über den Urin ausgeschieden [24, 33].

Klinische Studien

In der doppelblinden, randomisierten, ALLEGRO-Studie (**Kasten** „Phase-III-Studien mit Laquinimod“) erhielten Patienten mit schubförmig-remittierender MS über 24 Monate entweder Laquinimod (0,6 mg/Tag) oder Placebo. Primärer Endpunkt war die Anzahl der gesicherten Schübe pro Jahr: In der Verum-Gruppe war die jährliche Schubrate

gegenüber der Placebo-Gruppe um 23 % vermindert. Bei den sekundären Endpunkten waren die Werte der Verum-Gruppe um 30 bis 37% gegenüber denen der Placebo-Gruppe verbessert: Die Anzahl der Gadolinium-aufnehmenden Läsionen war um 37% vermindert, die Anzahl neuer T2-Läsionen um 30% und die Hirnatrophie um 33%. Nach einer Beobachtungszeit von 24 Monaten reduzierte sich der Grad der Behinderung, gemessen am EDSS-Score, im Vergleich zum Ausgangswert nach Einnahme von Laquinimod um 36% [7, 33]. Analog zu anderen MS-Therapeutika wurde auch Laquinimod (0,6 mg/Tag)

Phase-III-Studien mit Laquinimod

ALLEGRO: Assessment of oral laquinimod in preventing progression of multiple sclerosis

BRAVO: Benefit-risk assessment of Avonex and laquinimod

in einer großen Phase-III-Studie mit Interferon beta-1a i.m. verglichen (BRAVO-Studie). Nach ersten Ergebnissen war die jährliche Schubrate in dieser Studie unter Laquinimod um 21% gegenüber dem Interferon vermindert. Unter dem neuen Wirkstoff zeigte sich ferner ein vermindertes Risiko einer Be-

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

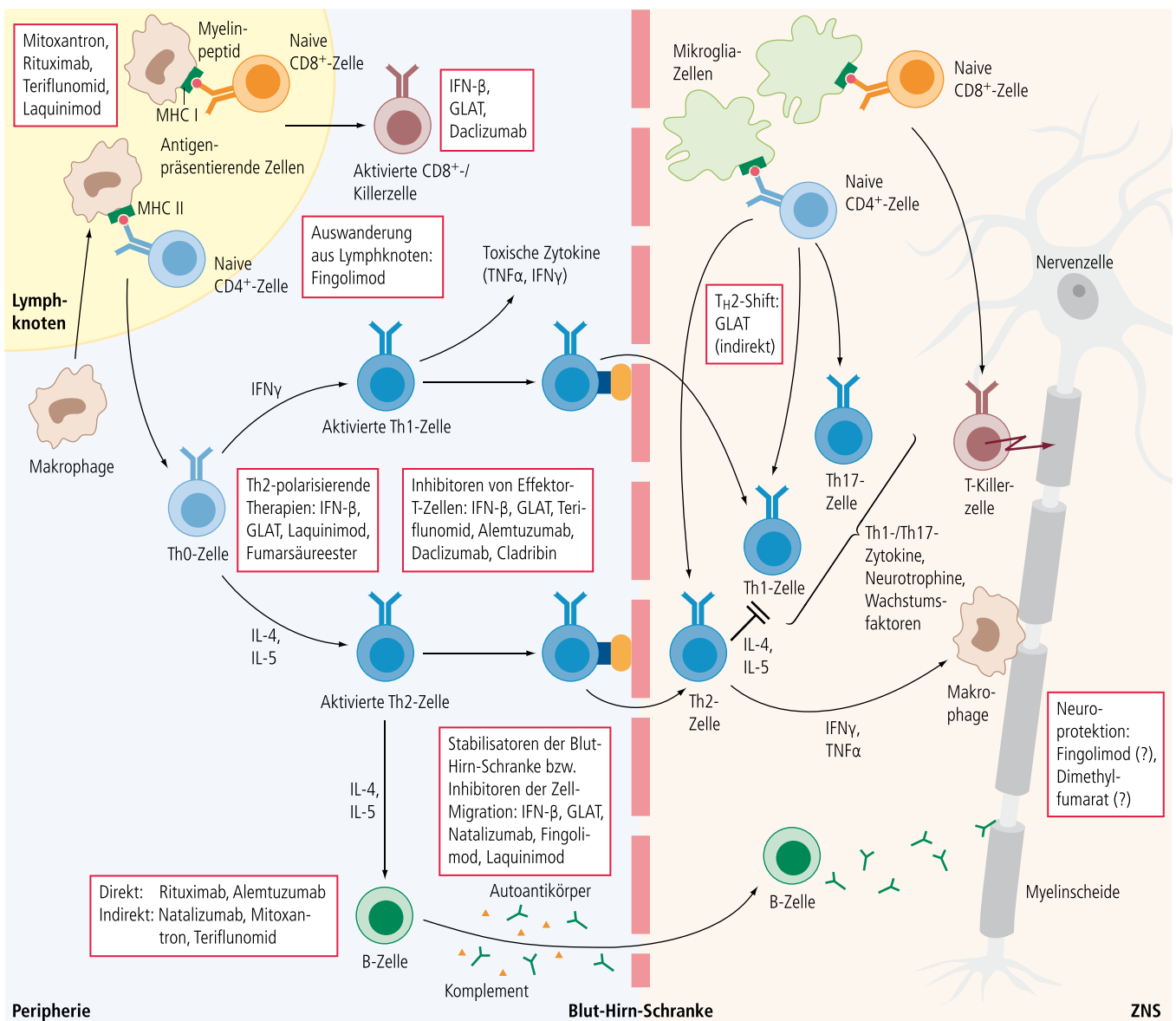


Abb. 1. Schematische Darstellung der wichtigsten Angriffspunkte verschiedener MS-Therapeutika, über die die Wirkstoffe ihre Wirkungen direkt oder indirekt entfalten [modifiziert nach 20]. Zahlreiche MS-Therapeutika wirken in der Peripherie, manche Stoffe wirken (auch) im Bereich der Blut-Hirn-Schranke und/oder im zentralen Nervensystem. IFN: Interferon; GLAT: Glatirameracetat

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

hinderungsprogression, welches sich im EDSS widerspiegelt. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil entsprach den Erfahrungen aus der ALLEGRO-Studie [12].

Nebenwirkungen

Insgesamt scheint Laquinimod sehr gut verträglich zu sein. In der ALLEGRO-Studie konnten unter Laquinimod – anders als bei der Vorläufersubstanz Roquinimex – keine kardiotoxischen Wirkungen beobachtet werden. Weil unter Laquinimod dosisabhängige, reversible Leberwerterhöhungen nachgewiesen wurden, sind allerdings regelmäßige laborchemische Kontrollen erforderlich. Bei einem Patienten, der unter einer Faktor-V-Leiden-Mutation litt, trat einen Monat nach Behandlung mit Laquinimod (0,6 mg/Tag) ein Budd-Chiari-Syndrom auf. In den Studien wurden Entzündungen in Form einer Iritis und einer akuten Tonsillitis beobachtet [6].

Fazit

Laquinimod ist ein synthetisches Chinolon-Derivat mit immunmodulatorischen Eigenschaften. In bisherigen klinischen Studien wurde mit einer einmal täglich einzunehmenden Dosis von 0,6 mg Laquinimod bei Patienten mit schubförmig verlaufender MS bei guter Verträglichkeit eine deutliche Reduktion der Schubrate erreicht.

Ausblick

Diese Arbeit beschränkt sich bewusst auf eine kleine Auswahl vielversprechender neuer Wirkstoffe zur Therapie der multiplen Sklerose. Daneben verdienen weitere orale Therapieansätze (vor allem Cladribin), Antikörper (Alemtuzumab, Daclizumab, Rituximab) sowie die Weiterentwicklung bestehender und bewährter Substanzen (z. B. pegyliertes Interferon beta) zunehmend an Beachtung. Die Entwicklung neuer MS-Medikamente erlaubt nicht nur eine alternative, orale Applikationsform. Bei den neuen Therapeutika handelt es sich vielmehr um Substanzen mit neuen Angriffspunkten und Wirkungsmechanismen (Abb. 1).

Nach der aktuellen Datenlage scheinen die Neuentwicklungen sogar besser wirksam und/oder besser verträglich zu sein als die heute zur Verfügung stehenden MS-Therapeutika. Eine abschließende Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses der neuen Arzneimittel ist jedoch trotz ausführlicher Studien vor einer potenziellen Zulassung erst nach jahrelangem Einsatz im klinischen Alltag möglich. Patienten, die mit neuen Wirkstoffen behandelt werden, benötigen daher eine besonders engmaschige Betreuung, sowohl im Hinblick auf die (Langzeit-)Wirkung als auch auf potenzielle, bislang unbekannte Nebenwirkungen.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist es noch nicht abzusehen, dass die etablierten Basistherapeutika durch neue Therapien vollständig verdrängt werden. Aber je mehr therapeutische Optionen zur Verfügung stehen, desto größer sind die Chancen, für jeden einzelnen Patienten ein geeignetes Therapeutikum zu finden, so dass er bereit ist, dieses langfristig kontinuierlich anzuwenden.

Interessenkonflikte

GE: Es bestehen keine Interessenskonflikte
RG hat Redner- und Beraterhonorare. Forschungsunterstützung von Bayer, BiogenIdec, MerckSero-
no, Novartis und TEVA erhalten.

Immunotherapy in multiple sclerosis: new oral drugs

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease of the central nervous system (CNS) representing the main cause for impairment in young adults. Early treatment with interferone since decades reduces the number of relapses, limits progression of disability and improves quality of life. However, existing therapies are only partially effective and require parenteral administration. Furthermore, subcutaneous or intramuscular injections might frighten some patients and might induce abortion of therapy. Natalizumab (Tysabri®) requires intravenous applications once a month and displays a leading role in new generation drugs for patients with relapsing MS. Nonetheless, MS-patients wish to have further effective therapies especially for orally treatment. Different substances have broadened the therapeutic options and became an alternative to the current injectable first-line treatment for relapsing MS, which allows to increasingly individualize MS-treatment. In particular, there is an impetus for safe and effective oral options.

Key words: Multiple sclerosis, fingolimod, dimethylfumarate, laquinimod, teriflunomide

Literatur

1. Altmeyer PJ, Matthes U, Pawlak F, Hoffman K, et al. Antipsoriatic effect of fumaric acid derivatives. Results of a multicenter double-blind study in 100 patients. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:977–81.
2. Achiron A. Laquinimod reduces level of IL-7 in cultured splenocytes from treated MOG induced EAE and in cultured PBMCs from health human donors. Annual Meeting of the American Academy of Neurology 2008, Chicago, Illinois. Neurology: A374.
3. Brunmark C, Runström A, Ohlsson L, Sparre B, et al. The new orally active immunoregulator laquinimod (ABR-215062) effectively inhibits development and relapses of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 2002;130:163–72.
4. Buntinx M, Moreels M, Vandenaabeele F, Lambrechts I, et al. Cytokine-induced cell death in human oligodendroglial cell lines: I. Synergistic effects of IFN-gamma and TNF-alpha on apoptosis. *J Neurosci Res* 2004;76:834–45.
5. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, et al. TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:402–15.
6. Comi G, Pulizzi M, Abramsky O, Arbizu T, et al.; LAQ/5062 Study Group. Effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet* 2008;371:2085–92.
7. Comi G, Jeffery D, Kappos L, Montalban X, et al.; ALLEGRO Study Group. Placebo-controlled trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;366:1000–9.
8. Décard BF, Haghikia A, Gold R. Fingolimod (FTY720) in der Therapie neuroimmunologischer Erkrankungen. *Psychopharmakotherapie* 2010;17:214–21.
9. Dev KK, Mullershausen F, Mattes H, Kuhn RR, et al. Brain sphingosine 1-phosphate receptors: Implication for FTY720 in the treatment of multiple sclerosis. *Pharmacol Ther* 2008;117:77–93.
10. Fujita T, Inoue K, Yamamoto S, Ikumoto T. Fungal Metabolites. Part 11. A potent immunosuppressive activity found in Isaria sinclairii metabolite. *J Antibiot* 1994;47:208–15.
11. Gurevich M, Gritzman T, Orbach R, Tuller T, et al. Laquinimod suppresses antigen presentation in relapsing-remitting multiple sclerosis: in-vitro high-throughput gene expression study. *J Neuroimmunol* 2010;221:87–94.
12. Jeffery DR, Markowitz CE, Reder AT, Weinstein-Guttman B, et al. Fingolimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2011;11:165–83.
13. Jeffrey S. Life still for laquinimod in MS after BRAVO. <http://www.medscape.com/viewarticle/752130> (Zugriff am 19.03.2012).
14. Jong R de, Bezemer AC, Zomerdijk TP, Pouw-Kraan T van de, et al. Selective stimulation of T helper 2 cytokine responses by the anti-psoriasis agent monomethylfumarate. *Eur J Immunol* 1996;26:2067–74.

15. Kappos L, Antel J, Comi G, Montalban X, et al. for the FTY720 D2201 Study Group. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;355:1124–40.
16. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, et al. FREEDOMS Study Group: A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:387–401.
17. Lee DH, Linker RA, Gold R. Multiple Sklerose: Mit neuen Strategien Therapielücken schließen. *NeuroTransmitter* 2010;(2):32–9.
18. Linker RA, Kieseier BC, Gold R. Identification and development of new therapeutics for multiple sclerosis. *Trends Pharmacol Sci* 2008;29:558–65.
19. Litjens NH, Rademaker M, Ravensbergen B, Rea D, et al. Monomethylfumarate affects polarization of monocyte-derived dendritic cells resulting in down-regulated Th1 lymphocyte responses. *Eur J Immunol* 2004;34:565–75.
20. Fingolimod – novel therapy for multiple sclerosis. <http://www.drugdevelopment-technology.com/projects/fingolimod/fingolimod5.html>
21. Manna SK, Aggarwal BB. Immunosuppressive leflunomide metabolite (A77 1726) blocks TNF-dependent nuclear factor-kappa B activation and gene expression. *J Immunol* 1999;162:663–8.
22. Nguyen T, Nioi P, Pickett CB. The Nrf2-antioxidant response element signalling pathway and its activation by oxidative stress. *J Biol Chem* 2009;284:13291–5.
23. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011;365:1293–303.
24. Preiningerova J. Oral laquinimod therapy in relapsing multiple sclerosis. *Exp Opin Investig Drugs* 2009;18:985–90.
25. Pressemitteilungen Biogen-Idec vom 21.10.2011 und 26.10.2011.
26. Schimrigk S, Brune N, Hellwig K, Lukas C, et al. Oral fumaric esters for the treatment of active multiple sclerosis: an open-label, baseline-controlled pilot study. *Eur J Neurol* 2006;13:604–10.
27. Schweckendiek W. Heilung von Psoriasis. *Med Monatsschr* 1959;13:103–4.
28. Takabe K, Paugh SW, Milstien S, Spiegel S. „Inside-Out“ signaling of sphingosine-1-phosphate: Therapeutic targets. *Pharmacol Rev* 2008;60:181–95.
29. Treumer F, Zhu K, Glaser R, Mrowietz U. Dimethylfumarate is a potent inducer of apoptosis in human T cells. *J Invest Dermatol* 2003;121:1383–8.
30. Warnke C, Meyer zu Hörste G, Hartung HP, Stüve O, et al. Review of teriflunomide and its potential in the treatment of multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009;5:333–40.
31. Wegner C, Stadelmann C, Pförtner R, Raymond E, et al. Laquinimod interferes with migratory capacity of T cells and reduces IL-17 levels, inflammatory demyelination and acute axonal damage in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 2010;227:133–43.
32. Werdenberg D, Joshi R, Wolfram S, Merkle HP, et al. Presystemic metabolism and intestinal absorption of antipsoriatic fumaric acid esters. *Biopharm Drug Dispos* 2003; 24:259–73.
33. West SM, Miravalle A. Profile of oral laquinimod and its potential in the treatment of multiple sclerosis. *Degener Neurol Neuromusc Dis* 2011;1:25–32.
34. Wiernickx A, Breve J, Mercier D, Schultzberg M. Detoxication enzyme inducers modify cytokine production in rat mixed glial cells. *J Neuroimmunol* 2005;166:132–43.
35. Yang JS, Xu LY, Xiao BG, Hedlund G, et al. Laquinimod (ABR-215062) suppresses the development of experimental autoimmune encephalomyelitis, modulates the Th1/Th2 balance and induces the Th3 cytokine TGF-beta in Lewis rats. *J Neuroimmunol* 2004;156:3–9.
36. Zeyda M, Poglitsch M, Geyerregger R, Smolen JS, et al. Disruption of the interaction of T-cells with antigen-presenting cells by the active leflunomide metabolite teriflunomide: involvement of impaired integrin activation and immunologic synapse formation. *Arthritis Rheum* 2005;52:2730–9.
37. Zhu K, Mrowietz U. Inhibition of dendritic cell differentiation by fumaric acid esters. *J Invest Dermatol* 2001;116:203–8.

PPT – Bücherforum

Kinder- und Jugendpsychiatrie

Eine praktische Einführung. Von Helmut Remschmidt (Hrsg.). 6., überarbeitete Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2011. 576 Seiten, 100 Abbildungen, 175 Tabellen. Kartoniert. 59,99 Euro.

Die neueste Auflage des Titels „Kinder- und Jugendpsychiatrie“ stellt eine komplette Überarbeitung aller Kapitel mit einer Anpassung an den aktuellen Erkenntnisstand dar, so die Autoren. Auf drei Grundgedanken wurde besonderer Wert gelegt: die Entwicklungsbezogenheit kindlicher Störungen, den Familienbezug, der für psychische Störungen bei Kindern und Jugendlichen in besonderer Weise gilt, sowie die Interdisziplinarität im Hinblick auf Diagnostik und Behandlung.

Alle wesentlichen Teilbereiche der Kinder- und Jugendpsychiatrie wurden in die sechs Kapitel des Buchs integriert. Für eine praktische Einführung enthält es daher eine zum Teil erstaunlich hohe Inhaltsdichte.

Das Werk ist didaktisch sehr gut gelungen, vor allem durch die Abbildungen und Tabellen, die den Text sehr gut zusammenfassen oder ergänzen. Viele eingängige Fallbeispiele tragen zusätzlich zur Verständlichkeit fachlich-theoretischer Erläuterungen bei. Die einzelnen Beiträge wurden von unterschiedlichen Fachautoren verfasst. Sie sind allesamt von guter Qualität und werden dem hohen Anspruch gerecht, fundiert und präzise sehr komplexe fachliche Zusammenhänge zu vermitteln. Dennoch grenzen sie sich gegenüber den viel spezifischeren inhaltlichen Ansprüchen eines Handbuchs ab. Hierbei sind vor

allem die Beiträge des Herausgebers positiv hervorzuheben. Sie zeichnen sich durch ihre hohe Anschaulichkeit bei bewusstem Verzicht auf eine Überfrachtung mit Fachtermini aus. Die Abschnitte zur Entwicklungspsychologie und zur -psychopathologie sind besonders empfehlenswert und bilden das Rückgrat des insgesamt sehr gelungenen Werks.

Die Lektüre des Buchs ist als Grundlage für die klinisch-praktische Arbeit im Fachgebiet der Kinder- und Jugendpsychiatrie sowohl für Ärzte als auch für die kooperierenden Fachbereiche – wie klinische Psychologie sowie Heilpädagogik – sehr zu empfehlen.

*Priv.-Doz. Dr. Dr. Jan Frölich,
Stuttgart*