

**Diplomarbeit**

**Immunmodulierende Therapie bei  
Multipler Sklerose**

eingereicht von

**Michaela Schmeisser**

Mat.Nr.: 0211919

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)  
an der**

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Ried/Innkreis  
unter der Anleitung von Betreuer  
Prim. Univ.-Prof. Dr.med. Andreas Kampf**

**Universitätsklinik für Neurologie  
an der Medizinischen Universität Graz  
unter der Anleitung von Betreuer  
Univ.-Prof. Dr.med. Franz Fazekas**

Haag am Hausruck, am 04.02. 2010

## Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Haag am Hausruck, am 04.02.2010

Michaela Schmeisser

## Danksagung

Auf diesem Weg möchte ich mich bei meinen beiden Betreuern Prim. Univ.-Prof. Dr.med. Andreas Kampfl und Univ.-Prof. Dr.med. Franz Fazekas bedanken, die mir das Verfassen dieser Diplomarbeit ermöglicht haben.

Weiters gilt mein Dank meinen Eltern, die mich über die Jahre hinweg, ohne wenn und aber, immer unterstützt haben!

# Inhaltsverzeichnis

a) Zusammenfassung 1

b) Abstract 2

I. Einleitung 3

II. Material und Methoden 4

III. Ergebnisse 5

1. Übersicht 5

1.1. Definition, Klinik und Stadieneinteilung 5

1.2. Epidemiologie 7

1.3. Genetik und Umweltfaktoren 8

1.4. Diagnostik 9

2. Immunpathologische Grundlagen 12

2.1. Übersicht 12

2.1.1. Systematische Klassifizierung der Immunpathologie 14

2.2. Entmarkungsmuster I 14

2.3. Entmarkungsmuster II 15

2.4. Entmarkungsmuster III 15

2.5. Entmarkungsmuster IV 15

3. Aktuelle Therapieleitlinien 16

3.1. Übersicht 16

3.2. Therapieansätze 17

3.3. Systematische Einteilung der Therapie 18

3.3.1. Schubtherapie mit Kortison 19

3.3.2. Basistherapie mit Interferon (IFN) 21

3.3.3. Basistherapie mit Glatirameracetat (GA) 28

3.3.4. Basistherapie mit Intravenösen

Immunglobulinen (IVIG) als Reservepräparat 30

3.3.5. Basistherapie mit Azathioprin als Reservepräparat 32

|                                                |    |
|------------------------------------------------|----|
| 3.3.6. Eskalationstherapie mit Natalizumab     | 33 |
| 3.3.7. Eskalationstherapie mit Mitoxantron     | 39 |
| 3.3.8. Eskalationstherapie mit Cyclophosphamid | 41 |
| 3.4. Neue Therapiestrategien in Entwicklung    | 43 |
| 3.4.1. Fingolimod (FTY 720)                    | 46 |
| 3.4.2. Cladribin                               | 51 |
| 3.4.3. Fumarat (BG 00012)                      | 55 |
| 3.4.4. Alemtuzumab                             | 59 |
| 3.4.5. Teriflunomid                            | 62 |
| 3.4.6. Neuroprotektion und Remyelinisierung    | 65 |
| 3.4.6.1. Lamotrigin                            | 65 |
| 3.4.6.2. Minocyclin                            | 66 |
| 3.4.6.3. Erythropoietin (EPO)                  | 66 |
| IV. Diskussion                                 | 68 |
| V. Literaturverzeichnis                        | 72 |

## a) Zusammenfassung

*Hintergrund:* Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste chronisch entzündliche Erkrankung des ZNS, deren Pathologie verschiedene Pathomechanismen zugrunde liegen. Die aktuelle MS-Forschung hat zur Entwicklung neuer Therapiestrategien geführt. Diese Diplomarbeit gibt einen Überblick über aktuelle Behandlungsrichtlinien. Weiters wird die aktuelle Forschungsentwicklung dargestellt.

*Methode:* Eine Suchstrategie wurde entwickelt, um alle relevanten Studien zur MS Behandlung zu finden. Diese Suche wurde auf Papers aus dem Zeitraum von März 1988 bis Dezember 2009 eingeschränkt. Als erstes wurden Studien aus der MedlinePubmed Datenbank und der Cochrane Datenbank verwendet, die den Suchbegriffen Multiple Sklerose, Pathophysiologie, Therapie, Interferon  $\beta$ , Glatirameracetat, Natalizumab, neue Therapiestrategien, Neuroprotektion und Remyelinisierung entsprachen. Weitere Artikel wurden mittels der Referenzliste der erhaltenen Artikel, Abstract-Listen von wissenschaftlichen Symposien und internetbasiert durch [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu) und [www.dmsg.de](http://www.dmsg.de), gefunden. Zusätzlich wurden noch Lehrbücher der Neurologie verwendet.

*Ergebnisse:* Diese Diplomarbeit gibt einen Überblick über klinische Erscheinung und Symptomatik der MS. Weiters werden Epidemiologie und Diagnostik der MS beschrieben und Fortschritte der Neuropathologie diskutiert. Verlaufsmodifizierte Therapien mit den Arzneistoffen Interferon  $\beta$ , Glatirameracetat, Mitoxantron und Natalizumab werden beschrieben und entsprechende Wirkmechanismen werden diskutiert. Zusätzlich werden neue und zukünftige Behandlungsmöglichkeiten der MS, wie Fingolimod, Cladribin, Fumarat, Teriflunomid und der monoklonale Antikörper Alemtuzumab beschrieben. Zwei weitere Kapitel beschreiben den Mechanismus der Neuroprotektion und Remyelinisierung und deren mögliche Anwendung in der MS-Therapie.

In der *Diskussion* wird eine Zusammenfassung des Status quo und der Zukunft der neuen verlaufsmodifizierten Therapie präsentiert. Die Vorteile und Nachteile der verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten werden diskutiert.

*Schlüsselwörter:* Multiple Sklerose, aktuelle Therapieleitlinien und zukünftige verlaufsmodifizierte Therapien.

## b) Abstract

*Background:* Multiple sclerosis (MS) is the commonest chronic inflammatory disorder of the central nervous system. MS pathology represents different pathomechanisms. Current interest in MS research has led to the development of new therapeutic strategies.

This thesis gives an overview on current treatment guidelines. In addition, recent research development is presented.

*Method:* A search strategy was designed to identify all relevant studies on MS treatment. This search was restricted to papers published between March 1988 and December 2009. Studies were initially identified from the MedlinePubmed Database and Cochrane Database using the items multiple sclerosis, pathophysiology, therapy, interferone  $\beta$ , glatirameracetate, natalizumab, new therapy strategies, neuroprotection and remyelination. Additional articles were identified from reference list of retrieved articles, abstract lists of recent scientific meetings, and internet based sources [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu) and [www.dmsg.de](http://www.dmsg.de). In addition neurological textbooks were used.

*Results:* This thesis gives an overview of the clinical signs and symptoms in MS. Further the epidemiology and diagnosis of MS is described and advances in the neuropathology of MS is discussed. Disease modifying therapies, including interferon beta, glatiramer acetate, mitoxantrone and natalizumab are presented in detail, and mechanisms of action are discussed. In addition, new and emerging treatment options for MS, including fingolimod, cladribine, fumarate, Teriflunomide and the monoclonal antibody Alemtuzumab, are presented. Further, two chapters focus on mechanisms of neuroprotection and remyelination and possible therapeutic strategies in MS.

In the *Discussion* a summary of the current status and future prospects of disease modifying therapies is presented. In particular, advantages and disadvantages of the various treatments are described.

Key words: Multiple sclerosis, current and emerging disease modifying therapies

## I. Einleitung

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Weltweit sind circa 2 Millionen Menschen von dieser immunvermittelten, chronisch entzündlichen Erkrankung des ZNS betroffen. Patienten, die an MS erkranken, entwickeln meist im jungen Erwachsenenalter neurologische Behinderungen, die sie in ihrem Alltag einschränken und im progredienten Verlauf bis zur Pflegebedürftigkeit führen können.

Da fortlaufend neue Erkenntnisse in Bezug auf die der Erkrankung zugrunde liegenden Pathomechanismen gewonnen werden, kommt es zu einer ständigen Erweiterung der zur Verfügung stehenden Therapieansätze und Therapeutika. Obwohl man mit den im Moment zur Verfügung stehenden Medikamenten Einfluss auf die Schubrate und die im MRT ersichtliche Krankheitsaktivität hat, ist die Wirksamkeit der Therapie hinsichtlich Krankheitsprogression und dauerhafter Behinderung begrenzt.

Daher ist das Interesse an klinischer MS Forschung heutzutage sehr groß. Die Entwicklung spezifischer MRT - Sequenzen haben es möglich gemacht, die Durchführung von klinischen Studien zu erleichtern. So kann die Effektivität einzelner Therapeutika gut erfasst und untersucht werden.<sup>1</sup>

Heute sind verschiedene Verlaufsformen der MS bekannt, denen jeweils unterschiedliche Pathomechanismen zugrunde liegen. Verschiedene Ursachen der Gewebsschädigung ist der mögliche Grund für das unterschiedliche Ansprechen der einzelnen Therapieansätze.

Im Rahmen meiner Diplomarbeit wird der Stellenwert der Therapie mit immunmodulierenden Medikamenten auch anhand der Heterogenität der Pathomechanismen zur Behandlung der MS diskutiert. Mit entsprechender Fachliteratur werden die aktuellen therapeutischen Möglichkeiten aufgezeigt und kritisch bewertet. Im Kontext dieser Therapieleitlinien sollen die ebenfalls aktuellen Forschungsergebnisse zusammengefasst und diskutiert werden.

## II. Material und Methoden

Die Grundlage für den Inhalt der Diplomarbeit stellt eine ausführliche Recherche der entsprechenden medizinischen Fachliteratur dar. Von besonderer Bedeutung erwies sich die textbasierte Meta-Datenbank PubMed.

Weiters wurden Fachjournals, Fach- und Lehrbücher der Neurologie herangezogen.

### III. Ergebnisse

Zu Beginn der Diplomarbeit soll ein kurzer Überblick über das heterogene Krankheitsbild der MS gegeben werden und auf Definition, Diagnostik und Immunpathologie der MS Bezug genommen werden.

#### 1. Übersicht

##### 1.1. Definition, Klinik und Stadieneinteilung

Die Multiple Sklerose ist eine chronisch entzündliche Erkrankungen des zentralen Nervensystems. An der Entzündungsreaktion sind vorwiegend Lymphozyten, Makrophagen und Antikörper beteiligt, die eine Demyelinisierung und eine Gewebsschädigung verursachen.

Für diese schubförmig auftretende Erkrankung ist das zeitlich und örtlich disseminierte Auftreten von Entzündungsherden charakteristisch. (Charcot, 1868)

Nach Charot ist auch folgende Trias benannt:

- Intensionstremor
- skandierende Sprache
- Nystagmus.<sup>2</sup>

Die durch die Entzündung verursachten neurologischen Ausfälle sind meist reversibel. Dieser Umstand hat zur Folge, dass sich neurologische Ausfälle bei der schubförmigen MS rasch wieder zurück bilden können.

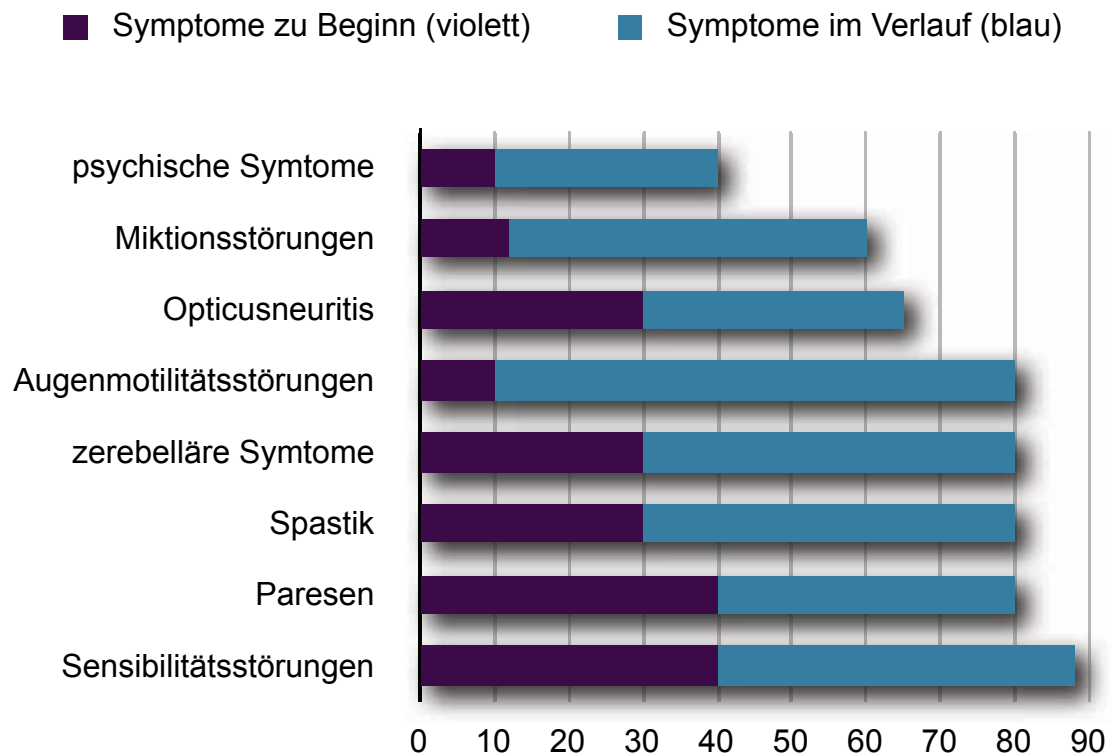
In den MS Herden kommt es ebenfalls zu einem axonalen Schaden, der mit der bei MS Patienten assoziierten fortschreitenden Behinderung korreliert. Grund dafür ist, dass die durch den Axonschaden verursachten klinischen Ausfälle irreversibel sind.<sup>3</sup>

## Klinik

Die MS hat einen äußerst bezeichnenden Beinamen: „Die Krankheit mit tausend Gesichtern“. Der individuelle Verlauf und die Klinik ist abhängig von der Lokalisation der Läsionen im ZNS.

Neben der in der Charot Trias beschriebenen cerebellären Symptomatik treten vor allem spastische Paresen, Sensibilitäts,- und Blasenfunktionsstörungen auf. Als häufigstes Erstsymptom ist die Optikusneuritis zu nennen.

## Symptomatik der MS



Aus Duale Reihe: Neurologie. Seite 302<sup>4</sup>

## Stadieneinteilung

Die MS wird in folgende Stadien eingeteilt:

- *klinisch-isoliertes Syndrom (CIS)*
- *schubförmige MS (Relapsing - Remitting MS, RRMS)*
- *sekundär progrediente MS (SPMS)*
- *primär progrediente MS (PPMS).*<sup>5</sup>

Unter *clinical - isolated - syndrom (CIS)* versteht man ein Anfangstadium der MS. Es kommt zum erstmaligen Auftreten klinischer Symptome, die auf einen demyelinisierenden Prozess hindeuten. Die Kriterien einer zeitlichen Dissemination fehlen.<sup>6</sup> Multifokale MR - Läsionen zu diesem Zeitpunkt gelten als prädisponierenden Faktor für einen raschen Übergang in eine MS.<sup>7</sup>

Die häufigste Verlaufsform ist die *schubförmige MS*. Mit dieser Form beginnt bei ca. 80 % der Patienten eine MS Erkrankung.

Wird MS nicht behandelt, kommt es bei mindestens 50% der Patienten nach ca. 10 Jahren zu einer *sekundären Progredienz*, klinische Symptome und neurologische Defizite nehmen kontinuierlich zu. Von einem chronischen Verlauf spricht man, wenn die Symptome über einen Zeitraum von über 6 Monaten persistieren. Treten zu Beginn vermehrt Schübe auf spricht das für eine rasche Progredienz.<sup>8</sup> Treten keine Schübe auf, sondern kommt es zu einer kontinuierlichen Zunahme der neurologischen Ausfallerscheinungen, spricht man von der *primär progredienten MS*. Entzündliche Veränderungen im MRT sind bei dieser Verlaufsform seltener anzutreffen, als bei der schubförmigen MS.

## 1.2. Epidemiologie

MS zählt zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen, weltweit sind ca. 2 Millionen Menschen betroffen. Die Inzidenz liegt bei 3,5 - 5/100000 Einwohner, es ist jedoch eine steigende Tendenz zu beobachten.

An der schubförmigen MS leiden ca. 2-3 mal so viele Frauen wie Männer. Bei der primär progredienten Form sind in erster Linie Männer betroffen.

### 1.3. Genetik und Umweltfaktoren

Genetische Faktoren spielen bei der Entstehung der MS eine bedeutende Rolle. So kann durch Studien über eineiige Zwillinge folgende Aussage gemacht werden: Ein eineiiger Zwilling eines MS-Erkrankten hat ein MS-Risiko von 25 %, welches gegenüber dem der Gesamtbevölkerung entsprechend 250-fach erhöht ist (Das MS Risiko in der Gesamtbevölkerung in Mitteleuropa liegt bei ca. 0,1%).<sup>9</sup> Da jedoch nicht ein jeder Zwilling an MS erkrankt, werden zusätzliche exogene Faktoren verantwortlich gemacht an MS zu erkranken.

Grundsätzlich sind Genregionen betroffen, die die Autoimmunität, die immunologischen Mechanismen der Gewebsdestruktion und die Suszeptibilität des ZNS-Gewebes regulieren.<sup>10</sup>

Dieser komplexe genetische Hintergrund wird für die pathogenetische Krankheitsheterogenität hauptverantwortlich gemacht und beeinflusst die therapeutischen Strategien wesentlich.<sup>11</sup>

Im Zusammenhang mit den Umweltfaktoren wird folgender Umstand diskutiert: Migrationsstudien zeigen eine Anpassung des Erkrankungsrisikos des Gastlandes bei Migration vor der Pubertät, jedoch jene Migranten, die nach der Pubertät ihr Land verlassen, behalten das Risiko des Ursprungslandes an MS zu erkranken. Ein genauer Zusammenhang konnte jedoch noch nicht geklärt werden.<sup>12</sup>

Weitere Umweltfaktoren die einen möglichen Einfluss auf die Ätiologie haben, sind: virale Infektionen wie z. B. Epstein - Barr - Virus oder der Konsum von Vitamin D.<sup>13</sup>

## 1.4. Diagnostik

Die Diagnose MS wird anhand von Anamnese, neurologischen Status und dem Nachweis der zeitlichen und örtlichen Dissemination von neurologischen Ereignissen gestellt.

Die Bildgebung, im Speziellen die MRT, hat einen zentralen Stellenwert in der Diagnostik, da Läsionen objektiv beurteilbar sind.

Laboruntersuchungen sowie die Untersuchung des Liquors sind in der MS Diagnostik unerlässlich.

Ein Schub ist wie folgt definiert:

„Neu aufgetretene Symptome oder eine Wiederholung früherer Ausfallserscheinungen, die mindestens 24 Stunden anhalten, mindestens 30 Tage nach einem vorangegangenen Schubs auftreten und nicht durch Fieber oder eine Infektion erklärbar sind“.<sup>14</sup>

Die Definition des Schubs hilft bei der Zuordnung zu einer Verlaufsform. Ebenfalls ist die Anzahl der Schübe für die Therapieplanung und für die Beurteilung des Therapieeffekts von Bedeutung.

Die wichtigsten Diagnosekriterien wurden von Mc Donald 2001 erstellt und 2005 von Polman überarbeitet.<sup>15</sup> Diese Kriterien werden zur besseren Übersicht in nachstehender Tabelle 1 dargestellt.

Laut diesen neuen Diagnosekriterien sollen die neurologischen Ausfälle „durch nichts besser als durch das Vorliegen einer MS“ erklärt werden können.

Durch eine rechtzeitige Diagnosestellung und eine damit verbundene, früh eingeleitete immunmodulatorische Therapie, kann der Krankheitsverlauf positiv beeinflusst werden. Ebenfalls wichtig ist die differentialdiagnostische Abgrenzung von Kollagenosen, Borreliose, Sarkoidose, zerebrovaskuläre oder metabolische Erkrankungen.

Tab. 1: Mc Donald Kriterien

| Klinische Präsentation                   | Klinisch<br>objektivierbare<br>Läsionen            | Zusätzliche<br>notwendige Kriterien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2 oder mehr Schübe                       | 2 oder mehr Läsionen                               | keine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 2 oder mehr Schübe                       | 1                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>•räumliche Dissemination im MRT <b>oder</b></li> <li>•2 oder mehr MS typische Läsionen im MRT und positiver Liquorbefund <b>oder</b></li> <li>•ein weiterer klinischer Schub</li> </ul>                                                                                                                                                                           |
| 1 Schub                                  | 2 oder mehr Läsionen                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>•zeitliche Dissemination im MRT <b>oder</b></li> <li>•ein zweiter klinischer Schub</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 1 Schub                                  | 1 Läsion<br>(monosymptomatische Präsentation; CIS) | <ul style="list-style-type: none"> <li>•räumliche Dissemination im MRT <b>oder</b></li> <li>•2 oder mehr MS typische Läsionen im MRT und positiver Liquorbefund <b>und</b></li> <li>• zeitliche Dissemination im MRT <b>oder</b></li> <li>• ein zweiter klinischer Schub</li> </ul>                                                                                                                      |
| Primär progredienter Verlauf, kein Schub |                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>•kontinuierlicher Krankheitsverlauf (retrospektiv oder prospektiv bestimmt) <b>und</b> 2 der folgenden Kriterien:</li> <li>•positives Schädel MRT (9 T2 gewichtete Läsionen oder 4 oder mehr als 2 gewichtete Läsionen mit positiven VEP)</li> <li>• positives MRT des Rückenmarks (2 fokale T2 gewichtete Läsionen)</li> <li>• positiver Liquorbefund</li> </ul> |

Für die räumliche Dissemination werden die Barkhof Kriterien herangezogen.

„Eine MS ist wahrscheinlich, wenn 3 der folgenden 4 Kriterien erfüllt sind:

1. Nachweis von gadolinumanreichernde Läsionen **oder**  $\geq 9$  T2- hyperintense Läsionen, wenn es keine gadolinumanreichernde Läsionen gibt.
2. mindestens 1 infratentorielle Läsion
3. mindestens 1 subkortikale Läsion
4. mindestens 3 periventrikuläre Läsionen.“<sup>16</sup>

Diese Kriterien sind mittlerweile in mehreren Studien belegt worden.<sup>17</sup>

Diese genauen diagnostischen Leitlinien haben die Diagnosestellung vereinfacht, da sich die MS bei jedem Patienten unterschiedlich präsentiert. So kann eine Diagnose früher, besser und zuverlässiger gestellt werden.

## 2. Immunpathologische Grundlagen

### 2.1. Übersicht

Das pathogenetische Konzept heutiger MS - Therapieansätze beruht auf unterschiedlichen Hypothesen. Die experimentelle Autoimmunenzephalitis (EAE), eine chronisch entzündliche Entmarkungserkrankung, die im Tiermodell durch aktive Immunisation mit Nervengewebe verursacht werden kann, dient als eine der möglichen Grundlage.<sup>18</sup> Die Entzündung wird durch T - Lymphozyten verursacht, die Makrophagen, Mikrogliazellen und spezifische Antikörper aktivieren und eine Demyelinisierung und einen axonalen Schaden verursachen. Autoreaktive T - Zellen sind für den Abtransport zugrunde gegangenen Nervengewebes verantwortlich.

In diesem Tiermodell kommt es durch die Immunisation zu einer gesteigerten Produktion dieser autoreaktiven T - Zellen. Diese Zellen sind einerseits physiologisch, andererseits kommen sie vermehrt bei MS Patienten vor.<sup>19</sup>

Ursachen für die vermehrte Aktivität ist einerseits eine unspezifische Immunstimulation, andererseits kann sie durch eine immunologische Kreuzreaktion zwischen viralen und endogenen Proteinen verursacht werden. Daraus ergeben sich zwei wichtige Faktoren, die für die Entstehung einer MS verantwortlich gemacht werden:

- endogener Faktor: genetische Disposition
- exogener Faktor: mehrere Infektionen.

Die im Tiermodell verwendeten Medikamente sind bei Patienten mit MS weniger wirksam. Daher geht man von einer äußerst komplexen Pathogenese aus.<sup>20</sup>

Werden aktive Entmarkungsherde von MS Patienten untersucht, so findet man zytotoxische T - Zellen, Makrophagen und Mikrogliazellen, die für den Großteil der Gewebsschädigung verantwortlich sind.

Die durch die Entzündung verursachten neurologischen Ausfälle sind meist reversibel. Das bedeutet, dass sich neurologische Ausfälle bei der schubförmigen MS rasch wieder zurück bilden können. Dieser Reparaturmechanismus liegt der

Remyelinisierung - der Neubildung von Myelinscheiden - zugrunde. Zwei wichtige Faktoren sind für die Remyelinisierung verantwortlich:

I. Verfügbarkeit der Oligodendrozytenvorläuferzellen

II. Vorhandensein von suszeptibler Axone

Untersuchungen von Oligodendrozyten haben gezeigt, dass diese nach einer entzündlichen Attacke unterschiedlich lange überleben. Man nimmt an, dass es bei der Demyelinisierung zu verschiedenen immunologischen Reaktionen kommt und somit Oligodendrozyten und Oligodendrozytenvorläuferzellen unterschiedlich betroffen sind.<sup>21</sup> Bei Patienten mit progredienten Krankheitsverlauf finden sich kaum noch Oligodendrozyten, Oligodendrozytenvorläuferzellen sind jedoch vorhanden. Die Voraussetzung für eine Remyelinisierung wäre also hiermit noch gegeben.

Vor allem aber bei Patienten in einem frühen Krankheitsstadium wird eine vermehrte Remyelinisierung beschrieben.<sup>22</sup>

Eine vollständige Remyelinisierung ist jedoch nicht möglich. In einem erst kürzlich veröffentlichtem Artikel werden drei mögliche Mechanismen diskutiert.<sup>23</sup> Die genauen Umstände sind noch weitgehend ungeklärt. Bekannt ist, dass die Fähigkeit zur Remyelinisierung von der Lokalisation des Gewebsschaden abhängt. Periventrikuläre Läsionen werden von der Remyelinisierung ausgespart und meist findet hier nur am Rand einer MS - Läsion Remyelinisierung statt.

Der axonale Schaden ist, wie bereits beschrieben, irreversibel und korreliert mit der neurologischen Behinderung.

### 2.1.1. Systematische Klassifizierung der Immunpathologie

Da nun immer mehr über die verschiedenen Verlaufsformen der MS bekannt ist, wird angenommen, dass es sich bei der MS um ein heterogenes Krankheitsbild handelt. Diese Heterogenität spiegelt sich vor allem in den unterschiedlichen histopathologischen Läsionsmustern wieder.<sup>24</sup>

Heute werden folgende Läsionsmuster diskutiert:

- Entmarkungsmuster I: Makrophagen / T - Zell mediierte Demyelinisierung
- Entmarkungsmuster II: Antikörper / Komplement mediierte Demyelinisierung
- Entmarkungsmuster III: Oligodendrozytenapoptose, Verlust von Myelin-assoziiertem Glycoprotein (MAG), Hypoxiezeichen in der weissen Substanz
- Entmarkungsmuster IV: Primärer Oligodendrozytendegeneration (Metabolischer Defekt).

Entmarkungsmuster I und II sind durch eine primär immunologisch induzierte Entmarkung zu erklären und finden sich in circa 80% der Patienten. Bei den wesentlich selteneren Entmarkungsmustern III und IV steht die Störung des Oligodendrozytenstoffwechsel im Vordergrund. Da man bei einem Patienten immer nur einen Läsionstyp findet, geht man davon aus, dass jener Läsionstyp dominiert und der Patient eindeutig zu diesem Subtyp zu zählen ist.

### 2.2. Entmarkungsmuster I

Für dieses Läsionsmuster sind T - Zellen, v.a. zytotoxische T - Zellen und Makrophagen verantwortlich. Diese Zellen wirken mit ihren zytotoxischen Molekülen auf die Myelinscheide, zerstören diese und sind im weiteren Sinn am Abbau des Myelins und an der Phagozytose beteiligt.

### 2.3. Entmarkungsmuster II

Zusätzlich zu den in Subtyp I vorkommenden T - Zellen und Makrophagen kommt es zu einer enormen Ablagerung von Antikörpern und aktiviertem Komplement. Die Läsionen, die Patienten mit diesem Subtyp vorweisen, befinden sich meist im optischen System und im Rückenmark (Neuromyelitis optica oder Devic'sche Erkrankung).<sup>25</sup>

### 2.4. Entmarkungsmuster III

Hier kommt es zu Myelinveränderungen, die auf eine hypoxische Gewebszerstörung zurückzuführen ist. Noch nicht ausreichend geklärt ist, ob das Auftreten einer zusätzlichen Mikrozirkulationsstörung verantwortlich gemacht werden kann.

### 2.5. Entmarkungsmuster IV

Charakteristisch für diesen Subtyp ist neben der durch Makrophagen und T - Zellen verursachte Demyelinisierung, das völlige Fehlen von Remyelinisierung.

Das Wissen über die verschiedenen Entmarkungsmuster lassen darauf schließen, dass die chronische Entzündungsreaktion bei verschiedenen Patienten in unterschiedlichen Formen abläuft und abhängig von Qualität und Quantität der Immunreaktion und der Suszeptibilität des Zielorgans ist. Vor allem die Qualität der Immunreaktion und die Suszeptibilität des Zielorgans sind genetisch determiniert und machen die MS zu einem heterogenen Krankheitsbild.

Die Stratifizierung der MS Patienten in die Schädigungsmuster bildet die Grundlage für eine zukünftige gezielte Therapie. Momentan ist diese Subtypisierung nur durch eine gezielte Biopsie von Hirngewebe möglich. Damit ein evidenzbasierter subtypenspezifischer Therapieansatz möglich ist, soll die Zuordnung der Patienten zum jeweiligen Läsionstyp mittels verlässlichen MR - Parametern und spezifischen serologischen Befunden erfolgen, sodass eine Biopsie, ein invasiver, nicht risikoarmer Eingriff, nicht mehr notwendig ist. Die Umsetzung dieser Strategie erweist sich jedoch als schwierig.

### 3. Aktuelle Therapieleitlinien

#### 3.1. Übersicht

Die Erkenntnis, dass bei der schubförmigen MS (RRMS) die immunvermittelte Entzündung des Zentralnervensystems im Vordergrund steht, ist von besonderer Bedeutung für die Entwicklung von Therapieansätzen.

Aus diesem Grund sind bei der RRMS aufgrund mehrerer erfolgreich verlaufender Klasse I Evidenz Studien, einige Präparate zur Schubreduktion bekannt. Da der genaue Mechanismus der primär progredienten MS (PPMS) nicht bekannt ist, ist das Erstellen einer gezielten Therapie der PPMS erschwert. Als Folge ist bisher keine gesicherte Immuntherapie einsetzbar.

Da derzeit von einer kausalen Therapie abgesehen werden muss, werden bei der Therapie laut der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) folgende *Hauptziele* angestrebt: (↑)

1. die möglichst vollständige Rückbildung schubassoziierter Symptome
2. die Vorbeugung weiterer Krankheitsschübe
3. die Unterbindung bzw. Verlangsamung der Entwicklung dauerhafter neurologischer Defizite (Krankheitsprogression) und
4. bei eingetretenen dauerhaften Ausfällen, eine Stabilisierung der funktionellen Einschränkung auf möglichst niedriger Beeinträchtigungsstufe.

Im Rahmen dieser Erkrankung kommt es in unterschiedlicher Ausprägung zu einer Demyelinisierung der Axone, die - wie bereits erwähnt - durch unterschiedliche histopathologische Muster verursacht wird. Diese Heterogenität spiegelt sich im klinischen Verlauf, in der Bildgebung und im Ansprechen auf die momentan verfügbaren Therapiemöglichkeiten wider.

### 3.2. Therapieansätze

Der verlaufsmodifizierten Therapie liegen einerseits immunmodulatorische andererseits immunsuppressive Mechanismen zugrunde.

*Immunmodulation* erfolgt durch:

- Interferon  $\beta$
- Glatirameracetat
- Intravenöse Immunglobuline

*Immunsuppression* erfolgt durch:

- Azathioprin
- Mitoxantron
- Cyclophosphamid

Zur Therapie eines akuten Schubes ist die hochdosierte Kortisontherapie der momentane Goldstandard. Wird durch die Interferontherapie oder die Glatirameracetattherapie die Krankheitsaktivität nicht vermindert, kommt es in speziellen Fällen zum Einsatz von monoklonalen Antikörpern wie zum Beispiel Natalizumab - einem wichtigem Arzneistoff in der Eskalationstherapie.

### 3.3. Systematische Einteilung der Therapie

Folgende Abbildung 1 zeigt die Immunmodulierende Stufentherapie der MS, gestaltet von der Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG) 2006.<sup>26</sup>

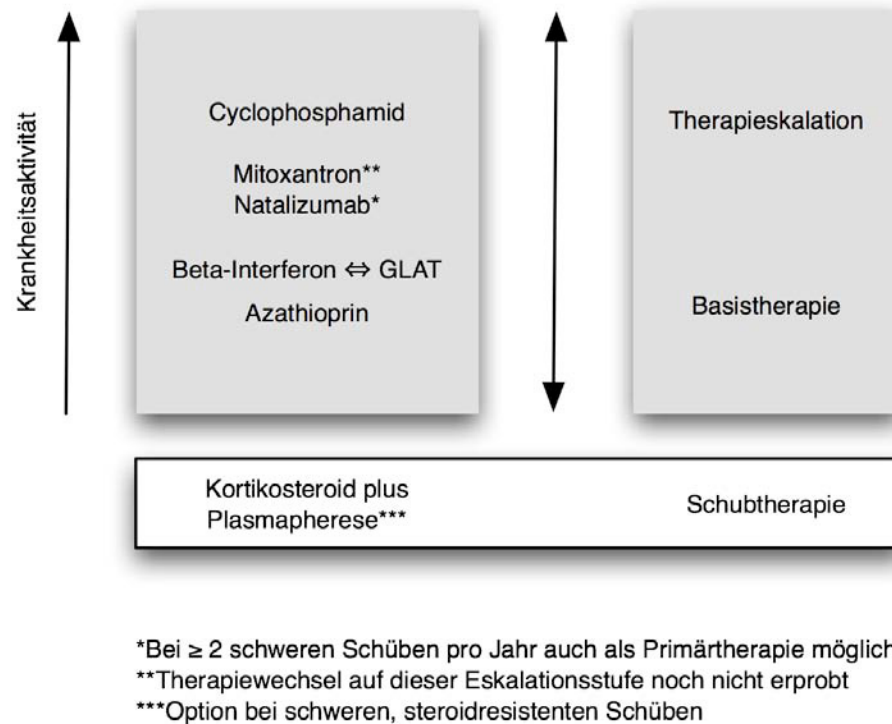


Abb. 1: Immunmodulierende Stufentherapie

Im Anschluss werden nun die einzelnen Medikamente der Schubtherapie, Basistherapie und Eskalationstherapie besprochen. Die Gliederung erfolgt nach Wirkungsmechanismus, Therapieempfehlung und Nebenwirkungsprofil.

Bei der Schubtherapie handelt es sich um die Therapie des akuten MS Schubs. Voraussetzung für den Therapiebeginn ist ein Schub, der mit einer erheblichen Behinderung einhergeht. Die Basistherapie ist eine Langzeitbehandlung mit dem Ziel das Auftreten neuer Schübe zu verhindern bzw. deren Schwere zu mildern. Kann das Fortschreiten der MS mit der so genannten Basistherapie nicht ausreichend verzögert werden kommen Medikamente der Eskalationstherapie zum Einsatz.

### 3.3.1. Schubtherapie mit Kortison

#### *Wirkungsmechanismus*

Diese etablierte Basistherapie zielt auf die Elimination der Entzündungszellen im ZNS ab.<sup>27</sup>

#### *Therapieempfehlung*

Zeigen sich klinische Symptome bei bekannter MS, die mit einer erheblichen Behinderung einhergehen, sollte innerhalb von 3 bis 5 Tagen mit einer hochdosierten Kortikosteroidtherapie begonnen werden. Nach Ausschluss eines akuten Infekts und unter Berücksichtigung der Kontraindikationen von Kortison, wird über einen Zeitraum von 3 bis 5 Tagen 1g Methylprednisolon intravenös verabreicht.<sup>28</sup> Von Vorteil erweist sich eine morgendliche Gabe, da dies eher dem physiologischen Hormonhaushalt entspricht und man somit eventuelle Schlafstörungen vermeiden kann.

In kleineren Studien erwies sich die orale Gabe von 500mg Methylprednisolon als ähnlich wirksam.<sup>29</sup> Kommt es nach 2 Wochen zu keiner Besserung der Anfallsymptomatik, ist eine neuerliche Pulstherapie mit Methylprednisolon - eventuell dosiseskaliert - mit 2g i.v. für 3 bis 5 Tage möglich.<sup>30</sup> Falls es nach der 2. Pulstherapie noch immer zu keiner Besserung gekommen ist, sollte eine Plasmapherese innerhalb von 4-6 Wochen in Erwägung gezogen werden.<sup>31</sup>

Die Therapie mit Kortikosteroiden ist mit jeder Intervalltherapie kombinierbar.

In Entwicklung ist ein liposomal verkapseltes Glukokortikoid, dass mit längerer Halbwertszeit und einer spezifischeren Wirksamkeit zur MS Therapie eingesetzt werden kann.<sup>32</sup> Zu intrathekalen Injektionen von Triamcinolon liegen keine Wirksamkeitsdaten höherer Evidenzklasse vor, auch intrathekal applizierte Glukokortikoide finden nur selten als "off label use" ihre Verwendung.

### *Nebenwirkungsprofil und Therapieprobleme*

Kortikosteriode können unter anderem gastrointestinale Nebenwirkungen, psychotrope Effekte, oder auch aseptische Knochennekrose (Hüftkopf) hervorrufen. Daher wird eine gastroprotektive Medikation und eine Thromboseprophylaxe empfohlen.

Aus Sicherheitsgründen sollten Untersuchungen zum Infektausschluss und ein Schwangerschaftstest gemacht werden.

### 3.3.2. Basistherapie mit Interferon (IFN)

#### *Wirkungsmechanismus*

Interferone sind Proteine, die zur Familie der Zytokine gehören. Sie besitzen antivirale, antiproliferative und immunmodulatorische Eigenschaften. Da sich die IFN induzierten Effekte sehr unterschiedlich präsentieren, ist eine Erklärung hinsichtlich der Wirkungsweise bei der MS Therapie schwierig.

„Entscheidend ist der immunologische Nettoeffekt, der weitgehend aus hypothetischen Aktivierungsschritten abgeleitet wird.“<sup>33</sup>

Mögliche Erklärungen für die Wirkungsweise sind in Tabelle 2 angeführt:

| <b>Immunaktivierende Effekte</b>           | <b>Immunmodulierende Effekte</b>                         |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Erhöhte MHC- Klasse I Expression           | Verminderte IFN $\gamma$ Produktion                      |
| Erhöhte IgG Produktion                     | Verminderung der IFN $\gamma$ induzierten MHC Klasse II  |
| Aktivierungszunahme zytotoxischer T Zellen | Erhöhte IL 10 und TGF $\beta$ Produktion                 |
| Induktion löslicher Adhäsionsmoleküle      | Verstärkung der T Suppressorzellenfunktion               |
|                                            | Inhibition der Chemokin induzierten Expression von MMP 9 |
|                                            | Reduktion der Transmigration von Immunzellen             |

Tab. 2: Mögliche IFN Wirkungsmechanismen

Erst der Einsatz von rekombinanten Interferonen hat den breiten und kontrollierten Einsatz für die immunmodulierende Therapie der MS möglich gemacht. Heute sind folgende Interferone bekannt:

- Interferon  $\beta$  1a, der Wirkstoff von Avonex und Rebif
- Interferon  $\beta$  1b, der Wirkstoff von Betaferon

In Tabelle 3 sind die wichtigsten Charakteristika der unterschiedlichen Interferonpräparate aufgelistet.

|                   | <b>Betaferon</b>                    | <b>Rebif</b>                                                    | <b>Avonex</b>                        |
|-------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Herstellung       | E. coli                             | CHO                                                             | CHO                                  |
| Aminosäuresequenz | 166 Aminosäuren                     | 166 Aminosäuren                                                 | 166 Aminosäuren                      |
| Glykosilierung    | Nein                                | Ja                                                              | Ja                                   |
| Verabreichung     | s.c.                                | s.c.                                                            | i.m.                                 |
| Dosierung         | 8 Mio IE (250 $\mu$ g) jeden 2. Tag | 6 Mio IE (22 $\mu$ g) bzw. 12 Mio. IE (44 $\mu$ g) 3 mal/ Woche | 6 Mio IE ( 30 $\mu$ g) 1 mal / Woche |

Tab. 3: IFN Charakteristika

Glossar:

CHO: Ovarialzellen des chinesischen Hamsters

## *Therapieempfehlung*

Goodin et. al. berichtet in einem Review über folgende Therapieerfolge:

- Reduktion der Schubfrequenz
- Verminderung der Anzahl schwerer Schübe
- Reduktion der kernspintomographisch nachweisbaren Krankheitsaktivität.<sup>34</sup>

Für alle drei Präparate gibt es mittlerweile Langzeitbeobachtungen, die darauf schließen lassen, dass es zu keinen neuen schwerwiegenden Nebenwirkungen kommt und eine langjährige Anwendung von Nutzen ist.<sup>35 36</sup>

Die europäische Arzneimittelagentur EMEA beschreibt die Indikationen der 3 Interferonpräparate folgendermaßen:

### Indikation für Avonex

- Bei Patienten mit RRMS, die mindestens 2 Attacken neurologischer Funktionsstörungen über einen Zeitraum von 3 Jahren erleiden, ist eine Avonextherapie indiziert. Eine kontinuierliche Progression zwischen den einzelnen Schüben ist für die Indikationsstellung von Avonex nicht nötig.
- Avonex verlangsamt die Progression der Behinderung und verringert die Häufigkeit der Schübe.
- Avonex ist ebenfalls indiziert für die Behandlung von Patienten mit einem einmaligen demyelinisierenden Ereignis, hervorgerufen durch einen akuten entzündlichen Prozess. Dieses Ereignis muss eine intravenöse Kortikosteroidtherapie rechtfertigen, Differentialdiagnosen müssen ausgeschlossen werden. Weiters muss ein hohes Risiko für die Entwicklung einer klinisch manifesten MS bestehen.
- Avonex sollte bei Patienten mit progredienten MS Formen abgesetzt werden.<sup>37</sup>

### Indikation für Betaferon

- Betaferon ist für die Behandlung von Patienten mit RRMS indiziert, die 2 oder mehr Schübe in den letzten 2 Jahren erlitten.

- Betaferon ist ebenfalls bei der SPMS im akuten Krankheitsstadium indiziert.
- Bei Auftreten eines erstmaligen demyelinisierenden Ereignisses, beziehungsweise bei Diagnose eines CIS und einem hohen Risiko an einer klinisch gesicherten MS (clinical definite MS, CDMS) zu erkranken, darf ebenfalls mit einer Betaferontherapie begonnen werden.<sup>38</sup>

#### Indikation für Rebif

- MS Patienten mit zwei oder mehreren Schüben in den letzten 2 Jahren profitieren von einer Therapie mit Rebif.
- Der Wirkungseintritt bei IFN Therapie sollte nach 6 - 8 Wochen erfolgen.<sup>39</sup>

In Tabelle 4. werden die Indikationen der unterschiedlichen Interferone und deren Anwendung noch einmal zusammengefasst.

| Medikament            | Indikation | Medikament          |
|-----------------------|------------|---------------------|
| Interferon $\beta$ 1a | Avonex     | CIS<br>RRMS         |
|                       | Rebif      | RRMS                |
| Interferon $\beta$ 1b | Betaferon  | CIS<br>RRMS<br>SPMS |

In der BENEFIT Studie wird, wie bereits erwähnt, die Anwendung von Betaferon bei erstmaligem demyelinisierenden Ereignis und hohem Risiko für das Auftreten einer klinisch gesicherten MS beschrieben.<sup>40</sup> Das Auftreten des zweiten Schubs nach einer klinisch gesicherten MS kann durch einen frühen Therapiebeginn um etwa ein Jahr verzögert werden. Eine geringere Zunahme der im MRT fassbaren Krankheitsaktivität, sowie eine verminderte Behinderungsprogression wird ebenfalls durch einen frühen Beginn erzielt.<sup>41</sup> In der erst kürzlich publizierten 5 Jahres Extension - BENEFIT - Studie von Kappos u.a. wurde über folgende Ergebnisse berichtet: Im Vergleich zu einem späteren Therapiebeginn kann bei

Frühtherapie eine Risikoreduktion um 37% für ein Auftreten einer CDMS erreicht werden.<sup>42</sup>

Der frühe Therapiebeginn ist von entscheidender Bedeutung für die Prognose, da gerade zu Beginn der MS die entzündliche Aktivität besonders präsent ist und diese gut auf die derzeit zu Verfügung stehenden Therapeutika anspricht.

Bei kindlichen MS Formen ist die IFN Therapie ebenfalls indiziert.<sup>43</sup> Da eine abnormale Leberfunktion zu beobachten war, ist die Kontrolle der Transaminasen erforderlich.

Die Beziehung zwischen Dosis und Wirkung ist anhand von drei Vergleichsstudien zu beurteilen.

Für die EVIDENCE Studie ist Rebif (3 x 44µg / Woche s.c.) gegen Avonex (1 x 30µg / Woche i.m.) getestet worden. Rebif erzielte signifikant bessere Ergebnisse in Bezug auf Schubrate, Zeit bis zum nächsten Schub und MRT Krankheitsaktivität.<sup>44</sup> Diese Ergebnisse waren 16 Monate danach weiterhin unverändert.<sup>45</sup> Keine Unterschiede gab es allerdings in Bezug auf die Krankheitsprogression.

Im Rahmen der INCOMIN Studie wurde Betaferon mit normaler Dosierung von 250µg s.c. jeden 2. Tag mit Avonex 30µg i.m. 1 x pro Woche verglichen.<sup>46</sup> Nach zwei Jahren konnte folgender Zusammenhang erfasst werden: Unter Betaferon Therapie wurden mehr Patienten schubfrei als unter der Avonex Therapie, die Zunahme der Läsionslast im MRT konnte ebenfalls reduziert werden. Hinzugefügt werden muss, dass die Ärzte in dieser Studie nicht geblindet waren.

Keine Unterschiede ergab jene Studie, die Betaferon mit Normaldosierung mit Rebif (22µg 1 x pro Woche) vergleicht. Die Schubrate ergab keinen signifikanten Unterschied.<sup>47</sup>

### *Nebenwirkungsprofil und Therapieprobleme*

Im Allgemeinen sind IFN Präparate sicher und werden gut vertragen. Lokal kann es zu Rötung oder Schwellung an der Einstichstelle kommen, begleitet von eventuellen Schmerzen. In seltenen Fällen treten Hautnekrosen auf.

Grippesymptome wie z.B. Schüttelfrost, Gliederschmerzen, Kopfschmerzen, Fieber oder Müdigkeit werden mit einer prophylaktischen Gabe eines NSAIDs, wie z.B. Paracetamol oder Ibuprofen behandelt. Um diesen Symptomen vorzubeugen, empfiehlt sich die IFN Injektion abends vorzunehmen.<sup>48</sup> In vereinzelten Fällen können Depressionen auftreten.

Diese Nebenwirkungen verschwinden meist nach einer Gewöhnungsphase.

Im Labor findet sich eine klinisch meist nicht relevante Leukopenie und eine Fermenterhöhung. Schilddrüsenfunktionsstörungen sind selten.

Mehrere Berichte zeigen, dass ein gering erhöhtes Risiko für Spontanaborte besteht und ein vermindertes Geburtsgewicht beobachtet wird. Eine Abortinduktion ist jedoch nicht erforderlich. Auf sichere Kontrazeption sollte daher geachtet werden.<sup>49</sup>

Die Tatsache, dass viele Patienten Schwierigkeiten haben, sich selbst Injektionen zu verabreichen, vermindert die Compliance. Eine Spritzenphobie erschwert diesen Umstand enorm. Auch ist es schwierig den Optimismus der Patienten zu erhalten, da kein unmittelbarer Therapieerfolg spürbar ist. Die MS kann durch Interferone nicht geheilt werden, es kommt nur zu einem Stagnieren der Krankheitsaktivität. Dieses Ausbleiben von Schüben wird oft von Nebenwirkungen überlagert, worauf ebenfalls mit non Compliance reagiert wird.

Auch die tägliche Anwendung wird als äußerst störend empfunden, da man täglich mit der Erkrankung konfrontiert wird. 20 - 40% der Patienten brechen aufgrund dieser unter der Therapie aufgetretenen Probleme die Behandlung ab.<sup>50</sup>

Wichtig für eine langjährige und erfolgreiche Therapie ist eine einfühlsame und umfassende ärztliche Begleitung.

## Bestimmung von neutralisierenden Antikörpern (NAB)

Bei MS Patienten unter einer IFN Therapie besteht die Möglichkeit zur Ausbildung von Antikörpern, die sich gegen das Interferon richten und dieses hemmen können. Die Bildung von so genannten neutralisierenden Antikörpern (NAB) ist ein wichtiger Aspekt der auf jeden Fall berücksichtigt werden muss, da dies ein limitierender Faktor für die IFN Therapie darstellt. Bei hohen NAB Titern nimmt die Wirksamkeit der IFN Therapie ab.<sup>51</sup>

Unter Rebif- und Betaferontherapie ist das Auftreten von NAB häufiger als unter Avonextherapie.<sup>52</sup> Vor allem in den ersten 2 Jahren ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass es zum Ausbilden von NAB kommt.<sup>53</sup> In der Studien von Sorensen u.a. wurde belegt, dass sowohl die Schubfrequenz als auch das Therapieversagen mit steigenden NAB zunimmt.

Erst in den letzten Jahren wird der Bildung von NAB therapeutische Relevanz zugeschrieben. Derzeit wird an geeigneten Testmethoden gearbeitet, die eine mögliche Toleranzentwicklung untersuchen um die Reduktion von NAB zu erzielen. Die heterogene Antigenität der Präparate sowie unterschiedliche NAB Bestimmungsmethoden erschweren diesen Prozess. Der Wirkstoff und seine Dosierung sowie galenische Faktoren, Applikationsart und Frequenz sind für die Ursachenforschung ebenfalls von Bedeutung.<sup>54</sup>

Aus MSTKG:

„Auf der Basis der vorhandenen Studien lässt sich aktuell folgende Empfehlung zum Einsatz der  $\beta$ -Interferone und NABs bei der MS geben:

- Bei Verdacht auf Therapieversagen ist die Bestimmung von NAB sinnvoll.
- Bei mindestens zweimaligem Nachweis hochtitriger NAB (entsprechend der Befundmitteilung des ausführenden Labors) sollte bei Verdacht auf ungenügende Therapiewirkung die IFN Therapie beendet und auf ein anderes Behandlungskonzept umgestellt werden.

- Bei klinisch eindeutigem Therapieversagen muss vor Umstellung der Immuntherapie die zweite NAB Bestimmung nicht abgewartet werden.
- Effektive Maßnahmen zur Reduktion der NAB sind bisher nicht belegt.“ (↑)

### 3.3.3. Basistherapie mit Glatirameracetat (GA)

#### *Wirkungsmechanismus*

Glatirameracetat ist ein Oligopeptid und besteht aus den Aminosäuren L-Glutaminsäure, L-Lysin, L-Alanin und L-Tyrosin. Die immunmodulierende Wirkung von Glatirameracetat beruht auf der Induktion eines körpereigenen Gegenregulationsmechanismus und ist durch folgende Mechanismen zu erklären:

- Einfluss auf antigenpräsentierende Zellen (Monozyten, Dendritische Zellen)
- Einfluss auf die T - Zelldifferenzierung
- Induktion von antiinflammatorisch wirkenden Th2 polarisierten GA reaktiven T -Zellen.<sup>55</sup>

Im Tiermodell und in vitro konnten nach Glatirameracetatgabe die Produktion und Freisetzung neurotroper Faktoren wie zum Beispiel BDNF in T-Lymphozyten beobachtet werden. Derzeit können jedoch in Bezug auf die neuroprotektive Wirksamkeit sowie auf neuroregenerative Einflüsse keine Rückschlüsse auf den Menschen gezogen werden.

Die bereits erwähnte experimentelle Autoimmunenzephalitis (EAE) konnte durch das Copolymer Glatirameracetat verhindert bzw. in ihrem Fortschreiten aufgehalten werden.

In einer groß angelegten randomisierten, doppelblinden, Placebo kontrollierten Multicenter Studie wurde Glatirameracetat an 251 Patienten mit RRMS getestet. Die Schubrate konnte für zwei Jahre in der Glatirameracetat Behandlungsgruppe um 29% reduziert werden.<sup>56</sup> In der Extensionsstudie wurden die positiven Effekte

und die gute Verträglichkeit heraus gearbeitet.<sup>57</sup> Unter Berücksichtigung wichtiger MRT Parameter wurden in einer weiteren Studie 249 Patienten mit RRMS untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die Anzahl der Gadolinum aufnehmenden Läsionen um 35% reduziert werden konnte.<sup>58</sup>

Die randomisierte, Placebo kontrollierte Phase III Studie PreCISe zeigt, dass eine Frühtherapie mit Glatirameracetat indiziert ist, da das Risiko für die Konversion von einem CIS zur CDMS um 45% reduziert werden kann. Die Wirksamkeit ist mit der Interferon Frühtherapie zu vergleichen. Näheres kann unter [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) unter NCT: 00666224 nachgelesen werden. Die Zulassung von Glatirameracetat für das CIS wird in nächster Zeit erwartet.<sup>59</sup>

### *Therapieempfehlung*

Glatirameracetat ist bei der RRMS indiziert, wenn mindestens zwei Schübe mit neurologischem Defizit innerhalb von zwei Jahren aufgetreten sind.

Bei der PPMS ist Glatirameracetat nicht angezeigt. Die Studie PROMiSe musste aufgrund ausbleibenden Erfolges beendet werden.<sup>60</sup>

Das handelsübliche Präparat Copaxone® wird täglich subcutan mit einer Standarddosierung von 20 mg injiziert. Die von Cohen u.a. publizierten positiven Ergebnisse bezüglich einer besseren Wirksamkeit der doppelten Dosis gegenüber der Standarddosierung, werden in der FORTE Studie (NCT: 00337779) weiter untersucht.<sup>61</sup>

Die Umstellung von Interferon  $\beta$  bei Therapieversagen oder hochtitriger NAB auf Copaxone® hat positive Effekte.<sup>62</sup>

### *Nebenwirkungen und Therapieprobleme*

Im allgemeinen wird Copaxone® gut vertragen. Grippeähnliche Symptome werden nicht beschrieben. Die häufigsten Nebenwirkungen sind lokale Hautreaktionen, wie Rötung und Schwellung der Einstichstelle. Als systemische Nebenwirkung wird das so genannte „systemische

Postinjektionssyndrom“ (SPIRS) beschrieben: es kommt zu Tachykardie, Flushsymptomatik und Atemnot. Diese als äußerst unangenehm empfundene Nebenwirkung ist unbedenklich. Wichtig ist daher eine umfangreiche Aufklärung.

Neutralisierende Antikörper haben keine Relevanz.

Ähnlich wie bei der Interferon Therapie ist die tägliche Selbstinjektion ein entscheidender Faktor für die Compliance.

Die Möglichkeit einer oralen GA Therapie wird zwar in der Literatur beschrieben, es wurden jedoch keine positiven Effekte erzielt.<sup>63</sup>

#### 3.3.4. Basistherapie mit Intravenösen Immunglobulinen (IVIG) als Reservepräparat

##### *Wirkungsmechanismus*

Der genaue Wirkmechanismus der IVIG ist bis heute nicht geklärt. Mögliche Effekte sind:

- Blockade von Fc-Rezeptoren auf Makrophagen
- Beeinflussung des Komplementsystems
- Induktion antiinflammatorischer Zytokine
- Beeinflussung der Antikörperproduktion durch B-Zellen
- Hemmung der Proliferation von Lymphozyten und der Differenzierung dendritischer Zellen.<sup>64</sup>

Derzeit gibt es kein sich am Markt befindliches IVIG, dass für die Behandlung der MS zugelassen ist. Es sind jedoch Studien vorhanden, die zeigen, dass es unter einer IVIG Therapie zu einer Schubreduktion und einer verminderten MR Aktivität kommt. Die AIMS Studie (Austrian Immunglobulin in Multiple Sclerosis) untersuchte 148 Patienten, die monatlich IVIG mit einer Dosierung von 0,15 - 0,2g pro kg Körpergewicht über einen Zeitraum von 2 Jahren behandelt wurden. Mit

dieser Therapie konnte eine Schubreduktion und eine verminderte Behinderungsprogredienz erreicht werden.<sup>65</sup>

Große MRT kontrollierte Studien und die dadurch verbundene Erkenntnis über Schubaktivität fehlen.

Aufgrund der ungeklärten Dosisfrage und widersprüchlichen Studiendaten bleibt die Gabe von IVIG als Therapie zweiter Wahl.

In der aktuellen PRIVEG Studie wurden zwei verschiedene IVIG Dosierungen (0,2 g/ kg bzw. 0,4 g/ kg) mit einem Placebo verglichen. Obwohl die Studie unter ausgezeichneten Bedingungen verlief, konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Dosierungen und der Placebo Gruppe erreicht werden. Es kam sogar zu einer Verschlechterung der Klinik in jener Patientengruppe, die mit IVIG behandelt wurden. Der genaue Grund für diesen im Vergleich zu vorangegangenen Studien negativen Ausgang konnte bis jetzt nicht geklärt werden.<sup>66</sup>

### *Therapieempfehlung*

Bei noch gehfähigen MS Patienten mit einer RRMS besteht die Möglichkeit einer IVIG Therapie.

Für die SPMS hat Fazekas u.a. in einer Studie gezeigt, dass eine monatliche Gabe von 1g pro kg Körpergewicht keinen positiven Einfluss auf die Krankheitsprogression hat.<sup>67</sup> Bei der PPMS oder SPMS sind die IVIG nicht einsetzbar.

IVIG können fast ohne Einschränkung und ohne Gefahr in der Schwangerschaft und Stillzeit zur Schubreduktion eingesetzt werden. Zwar gibt es dazu keine genaue Datenlage, negative Vorfälle sind jedoch nicht bekannt.<sup>68</sup>

### *Nebenwirkungen und Therapieprobleme*

IVIG werden im Allgemeinen gut vertragen. Mögliche Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Fieber, Myalgien oder Arthralgien. Hautausschläge und Juckreiz sind selten. Als schwere, jedoch seltene Nebenwirkungen sind zu nennen:

Nierenversagen, thromboembolische Komplikationen sowie anaphylaktischer Schock.

Da es sich bei dem IVIG um ein humanes Produkt handelt, kann eine Virusübertragung wie z. B. Hepatitis oder andere unbekannte Erreger nicht sicher ausgeschlossen werden.

Von Vorteil ist die monatliche Infusionstherapie, die positive Auswirkung auf die Compliance hat. Wichtig ist jedoch eine Aufklärung hinsichtlich der noch unsicheren wissenschaftlichen Wirkungsnachweise.

### 3.3.5. Basistherapie mit Azathioprin als Reservepräparat

#### *Wirkungsmechanismus*

Azathioprin, ein Purinanalogon, ist ebenfalls ein Reservemedikament in der Basistherapie der schubförmigen MS. Die Wirkung beruht auf der Hemmung der Nukleinsäuresynthese. Eine enorme immunsupprimierende Wirkung ist zu beobachten.

Azathioprin wird seit den 60er Jahren verwendet und ist das am längsten zur Verfügung stehende immunsupprimierende Medikament. Gut kontrollierte Studien höchster Evidenzklasse fehlen, die Wirksamkeit in der MS Therapie wird lediglich durch unkontrollierte Beobachtungen beschrieben. Diese werden in retrospektiven Metaanalysen zusammengefasst.<sup>69</sup>

#### *Therapieempfehlung*

Azathioprin ist indiziert, wenn eine parenterale Therapie abgelehnt oder eine andere Basistherapie nicht möglich ist. Treten unter Basistherapie unerwünschte Nebenwirkungen auf oder entwickelt der Patient eine Spritzenangst ist die Umstellung auf Azathioprin ebenfalls möglich.

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 2 - 3 mg pro kg Körpergewicht. Die gewünschte Wirkung setzt 3 - 6 Monate nach Therapiebeginn ein. Bei einer Therapiedauer von bis zu 10 Jahren sind mit keinen schwerwiegenden Folgen zu rechnen.<sup>70</sup>

#### *Nebenwirkungen und Therapieprobleme*

Im Gegensatz zu den anderen Basistherapeutika hat Azathioprin aufgrund seiner ausgeprägten immunsupprimierenden Wirkung ein größeres Nebenwirkungsprofil. Häufig sind gastrointestinale Beschwerden, wie z.B. Übelkeit und Erbrechen zu beobachten.

Auf die teratogene Wirkung muss besonders hingewiesen werden.

Eine Aufklärung bezüglich des erhöhten Malignomrisikos ist ebenfalls erforderlich.

In regelmäßigen Abständen muss eine Kontrolle von Blutbild und Leberfermenten erfolgen. Myelotoxische Nebenwirkungen sind bei Patienten mit Thiopurinmethyltransferase (TPMT) Defekt zu beobachten. Eine Dosisanpassung ist erforderlich.

### 3.3.6. Eskalationstherapie mit Natalizumab

#### *Wirkungsmechanismus*

Im Zentrum des Entzündungsprozess der MS steht die Ansammlung von Lymphozyten. Um typische fokale MS Läsionen im ZNS zu produzieren, muss zuerst die Blut-Hirn-Schranke überwunden werden. Für die Adhäsion der Entzündungszellen an das Gefäßendothel sind so genannte Adhäsionsmoleküle, wie z.B.  $\alpha$  4 Integrin, verantwortlich.  $\alpha$  4 Integrin ist auf verschiedenen Entzündungszellen vertreten. Von besonderer Bedeutung ist das  $\alpha$  4 Integrin VLA4 (very late antigen 4). Ein wichtiger Ligand für  $\alpha$  4 Integrin ist VCAM 1 (vascular cell adhesion molecule), der durch Zytokine aktiviert wird.<sup>71</sup>

$\alpha$  4 Integrin:

- beeinflusst den Verlauf der Entzündung
- unterstützt das Anhaften der Lymphozyten
- fördert die Transmigration der Lymphozyten
- beeinflusst die Aktivierung und Proliferation von Lymphozyten

$\alpha$  4 Integrin kommt vor allem auf Monozyten, Lymphozyten, eosinophilen und basophilen, nicht aber auf neutrophilen Granulozyten vor. Untersuchungen zeigen, dass durch das Fehlen von  $\alpha$  4 Integrin auf neutrophilen Zellen, die Gefahr einer geschwächten Immunreaktion bei bakteriellen Infektionen, im Rahmen einer  $\alpha$  4 Integrin Blockade, nicht gegeben ist. In weiteren in vitro Untersuchungen zeigte sich, dass VCAM 1 nicht nur auf Endothelzellen sitzt, sondern auch auf Gliazellen zu finden ist. Das Zusammenspiel von  $\alpha$  4 Integrin und VCAM scheint auch auf intraparenchymale Zellkontakte Einfluss zu haben.

Anhand dieser Gesichtspunkte wurde Natalizumab entwickelt. Natalizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der sich gegen das Adhäsionsmolekül  $\alpha$  4 Integrin richtet. Dieses befindet sich an der Oberfläche von Lymphozyten. Durch die selektive Hemmung dieser Adhäsionsmoleküle wird die Transmigration von Entzündungszellen, insbesondere aktivierte T-Lymphozyten, aus dem Gefäßsystem in das Zielgewebe verhindert. Yednock u.a. konnten 1992 zeigen, dass die EAE durch die Gabe dieses Antikörpers in ihrer Entstehung gehindert werden kann. Eine Milderung im Krankheitsverlauf konnte ebenfalls beobachtet werden.<sup>72</sup>

Im Rahmen der Zulassung von Natalizumab sind zwei wichtige Phase III Studien zu nennen:

In der so genannten AFFIRM Studie wurden 942 Patienten mit schubförmiger MS mit einer Randomisierung im Verhältnis 2 : 1 mit Natalizumab bzw. Placebo behandelt.<sup>73</sup> Über einen Zeitraum von 2 Jahren bekamen die Patienten 300mg

Natalizumab i.v. in einem Abstand von 4 Wochen. Alle 3 Wochen wurde eine klinische Kontrolle vorgenommen, eine MRT Kontrolle fand einmal pro Jahr statt.

Folgende Einschlusskriterien wurden festgelegt:

- Alter: 18 - 50 Jahre
- EDSS bis 5 (Score zur Erfassung der Behinderung der MS)
- Mindestens 1 Schub im letzten Jahr

Da es zu einer 68%igen Schubreduktion, einer 50%igen Reduktion der EDSS Progression und bei einem Drittel der Patienten zu einer Stabilisierung der MRT Verlaufsparemeter kam, wurde 2004 die Zulassung für Natalizumab in den USA beschleunigt.

Natalizumab wurde jedoch drei Monate danach vom Markt genommen, da im Rahmen der SENTINEL Studie zwei Patienten an einer PML (progressive multifokale Leukenzephalopathie) erkrankten.

In der SENTINEL Studie wurde die Kombination von Natalizumab und Avonex und die Kombination von Avonex und Placebo verglichen. Insgesamt wurden 1171 Patienten, die unter Avonex weitere Krankheitsaktivität vorwiesen 1 : 1 randomisiert.<sup>74</sup> Zusätzlich zu der Avonextherapie bekamen die Patienten entweder 300mg Natalizumab oder das Placebo.

Da, wie bereits erwähnt, zwei Patienten im Rahmen der SENTINEL Studie und ein Patient, der Natalizumab aufgrund einer anderen Studie erhielt, an PML erkrankten, wurde der Vertrieb des Antikörpers kurzzeitig gestoppt. Bedauerlicherweise verstarben zwei Patienten, der Dritte überlebte mit enormer Behinderung.

Die PML ist eine opportunistische Infektion die durch das JC Virus verursacht wird. Die Infektion tritt fast ausschließlich bei immunsupprimierten, vor allem bei AIDS Patienten auf. Dahingehende Untersuchungen blieben bis jetzt erfolglos. Man geht davon aus, dass die Immunüberwachung durch die Kombination mehrere Immunmodulatoren sehr stark geschwächt wird. Dies hat zur Folge, dass das Ausbrechen des JC Virus nicht verhindert werden kann. Die Mobilisierung von

mit JC Virus infizierten Knochenmarkstammzellen ist eine weitere diskutierte Hypothese.<sup>75</sup>

Die mit Natalizumab behandelten Patienten wurden einer strengen Nachkontrolle unterzogen. Es kam zu keiner weiteren PML Erkrankung.

Aufgrund der Ergebnisse geht man davon aus, dass die PML durch die Kombination von Natalizumab mit einem anderen MS Therapeutikum, vor allem unter der Kombination mit Avonex, begünstigt wird. Eine vorangegangene immunsupprimierende Therapie kann die Entstehung einer PML begünstigen. Das Risiko für eine PML Erkrankung unter Natalizumab wird bei einer mittleren Behandlungsdauer von 18 Monaten mit 1 : 1000 angegeben.<sup>76</sup>

Derzeit werden ca. 60000 Patienten mit Natalizumab behandelt, weltweit sind 27 PML Fälle bekannt.<sup>77</sup>

### *Therapieempfehlung*

Natalizumab wird nun seit Juni 2006 als Monotherapie, in Form von monatlichen intravenösen Infusionen, zur Behandlung der schubförmigen MS mit hoher Krankheitsaktivität eingesetzt. Patienten, die unter einer Interferon  $\beta$  Therapie weitere Krankheitsaktivität, d.h. einen weiteren Krankheitsschub bei positiven MRT Befunden zeigen, können auf eine Natalizumab Therapie umgestellt werden. Kommt es bei Patienten ohne Vortherapie zu mindestens zwei schweren Schüben pro Jahr und zu einer im MRT sichtbaren Gadolinum Aufnahme, ist Natalizumab ebenfalls eine Therapieoption.<sup>78</sup>

Vorzugsweise sollte die Indikationsstellung und Verabreichung in einem MS Zentrum erfolgen oder in Einrichtungen, die im Notfall entsprechend reagieren können.

Als Hilfestellung zur Therapieanwendung wurde folgende Aspekte erarbeitet:

Vor Therapiebeginn soll der Patient umfassend über die Therapie und deren Risiken aufgeklärt werden.

Von entscheidender Bedeutung ist die Überprüfung der Immunkompetenz des Patienten.<sup>79</sup> Wird von der Basistherapie mit Interferon  $\beta$  oder Glatirameracetat auf

Natalizumab umgestellt, sollte ein therapiefreies Intervall von 2 bis 6 Wochen eingehalten werden. Ist der Natalizumab Therapie eine immunsupprimierende Therapie vorangegangen, sollte dazwischen ein Zeitraum mindestens 3 Monaten liegen. Auf eine Infektausschluss und die Kontrolle des Differentialblutbildes muss geachtet werden. Weiters sollte ein aktuelles, bzw. drei Monate altes MRT vorliegen, um den Therapieverlauf beurteilen zu können.

Die Infusionslaufzeit sollte eine Stunde betragen, danach ist der Patient noch für eine Stunde zu beobachten. Ist eine Hypersensitivität-Infusionsreaktion bekannt soll mit einem Antihistaminikum und einem Steroid vorbehandelt werden.

Vier mal im Jahr wird eine neurologische Kontrolluntersuchung empfohlen, die besonders kognitive und neuropsychologische Funktionen überprüfen soll (Aphasie, Apraxie, kortikale Blindheit als Hinweis auf eine PML ).

Cave:

Bekannt ist, dass es bei 6 % der Patienten zur Ausbildung von neutralisierenden Antikörpern kommt.<sup>80</sup> Etwa die Hälfte davon zeigen eine klinisch allergische Reaktion. Auf eine Therapiewiederaufnahme muss aufgrund des Anaphylaxierisikos verzichtet werden. Bei Verdacht auf PML ist die Therapie sofort zu stoppen. Um die Verdachtsdiagnose JC zu bestätigen, wird eine MRT und die Lumbalpunktion mit PCR Analyse für JC Virus empfohlen. Besteht bei negativer PCR ein hochgradiger PML Verdacht, ist zusätzlich zu mehrmaligen LP mit PCR Analysen die Durchführung einer Hirnbiopsie möglich.

In vereinzelt Studien wurde beobachtet, dass eine Plasmapherese hilft, diese Antikörper rasch aus dem Körper zu entfernen.

Weiters sollten die Patienten auf eine umfangreiche Kontrazeption hingewiesen werden. Stillen wird ebenfalls nicht empfohlen.

Ärzte, die eine Natalizumab Therapie anwenden, werden aufgefordert, regelmäßig neue Informationen einzuholen, da man davon ausgeht, dass es in den nächsten Jahren zu weiteren Erkenntnissen bezüglich der Nutzen/Risiko Einschätzung kommt.

Akute Schübe werden nach wie vor mit einer Kortikosteroidtherapie behandelt. Natalizumab hat keine effektive Wirkung bei einem akuten Schub.<sup>81</sup>

---

### *Nebenwirkungen und Therapieprobleme*

Neben den bereits genannten Schwierigkeiten der Natalizumab Therapie können auch vereinzelt Hepatopathien, vor allem zu Therapiebeginn, auftreten. Daher ist auf eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte zu achten. Ob es zwischen der Antikörpertherapie und dem Entstehen eines Melanoms einen kausalen Zusammenhang gibt ist momentan noch ungeklärt.

Derzeit ist ein unter Natalizumabtherapie aufgetretenes ZNS Lymphom bekannt. Ein Zusammenhang zwischen der Antikörpertherapie und dem Lymphom kann nicht ausgeschlossen werden.<sup>82</sup>

Weitere in der AFFIRM und SENTINEL aufgetretene Nebenwirkungen sind: Kopfschmerzen, Fatigue, Gliederschmerzen, Infektionen, Nasopharyngitis, Influenza, Harnwegsinfekte, Depressionen sowie infusionsbedingte Reaktionen.

Ungewiss ist, ob eine länger dauernde Natalizumabtherapie das Risiko für das Auftreten einer PML erhöht. Das Risiko bei einer Natalizumabtherapie, die sich über einen Zeitraum von mehr als zwei Jahre erstreckt, eine PML zu entwickeln, beträgt 1: 800. Patienten mit einer vorangegangenen immunsupprimierenden Therapie sind besonders gefährdet. (↑)

Obwohl die Therapie mit dem Antikörper Tysabri® in den letzten Jahren zu vielen neuen Erkenntnissen führte, bleiben einige Fragen bis dato unbeantwortet. Die MSTKG formuliert diese wie folgt:

- Entwicklung früher Prädiktoren für ein Ansprechen auf die Therapie.
- Inzidenz einer PML unter der Monotherapie, Risikofaktoren und diagnostische Verfahren.
- Evaluierung der notwendigen und optimalen Dauer der Behandlung.
- Eskalation nach einer Therapie mit Tysabri® (z. B. Versagen oder Unverträglichkeit) bzw. Deeskalation von Mitoxantron auf Tysabri®.
- Von der Adhäsionsmolekül-Blockade unabhängige, potenziell relevante Wirkmechanismen.

- Häufigkeit von neutralisierenden Antikörpern gegen Natalizumab und deren klinische Auswirkungen.
- Validierung der Testmethodik zum Nachweis von NAB gegen Tysabri®.
- Etablierung von praktikablen Methoden zur Dokumentation der Immunkompetenz vor und während der Therapie mit Tysabri®.
- Ansprechraten und Risiken von Impfungen unter Natalizumab.
- Auswirkungen von Tysabri® während Schwangerschaft und Stillzeit.

### 3.3.7. Eskalationstherapie mit Mitoxantron

#### *Wirkungsmechanismus*

Die immunsupprimierende Wirkung von Mitoxantron erfolgt durch:

- Apoptose von B-Zellen
- Hemmung der Proliferation der CD 4 positiven T-Zellen.<sup>83</sup>

Mitoxantron, ein Anthrazendionderivat wurde ursprünglich für die zytostatische Therapie von Malignomen verwendet. Heute findet Mitoxantron seinen Einsatz in der MS Therapie. Es kommt zu einer signifikanten Reduktion der Schubfrequenz und der im MRT ersichtlichen verminderten Krankheitsprogression.<sup>84</sup>

Jedoch liegen keine prospektiven Studien zur Wirksamkeit von Mitoxantron vor.

#### *Therapieempfehlung*

Mitoxantron ist auf dem Markt unter dem Namen Novantron® bekannt und wird bei der progressiven schubförmigen oder der sekundär progredienten MS eingesetzt. Auch wenn die übliche Basistherapie versagt, kommt es zum Einsatz von Mitoxantron.

Vor Therapiebeginn ist eine ausführliche Aufklärung des Patienten über mögliche Nebenwirkungen und Risiken erforderlich. Über einen möglichen Kinderwunsch

muss gesprochen werden, da bei Frauen häufig eine Amenorrhoe auftritt. Männer sollten die Möglichkeit einer Samenspende in Betracht ziehen.

Von besonderer Bedeutung ist die Durchführung von EKG und einer transthorakalen Echokardiographie, in der die linksventrikuläre Ejektionsfraktion bestimmt wird.

Nach Infektausschluss und unter antiemetischer Begleittherapie erfolgt die Infusionstherapie mit 10 mg Mitoxantron pro  $\text{m}^2$  Körperoberfläche in dreimonatigen Abständen. Bei besonders schwerem Verlauf kann die Mitoxantrongabe mit 1g Methylprednisolon kombiniert werden.

Kommt es unter der Mitoxantrontherapie zu einer Krankheitsstabilität für mindestens ein Jahr kann eine Deeskalation erfolgen: die Basistherapie wird wieder begonnen.

#### *Nebenwirkungen und Therapieprobleme*

Im allgemeinen ist unter Mitoxantrontherapie mit schwereren Nebenwirkungen als bei anderen MS Therapien zu rechnen.

Ab einer Kumulativgabe von  $100\text{mg}/\text{m}^2$  Körperoberfläche muss die transthorakalen Echokardiographie mit der Bestimmung der linksventrikuläre Ejektionsfraktion wiederholt werden, da ein dosisabhängiges Kardiomyopathierisiko bekannt ist. Bei einer kumulativen Grenzdosis von  $140\text{ mg}/\text{m}^2$  Körperoberfläche liegt das Kardiomyopathierisiko bei 0,2%.<sup>85</sup>

Kommt es zu einer Krankheitsstabilisierung kann die Mitoxantrontherapie auf  $5\text{mg}/\text{m}^2$  Körperoberfläche reduziert werden. So kann die Therapie über einen längeren Zeitraum erfolgen, bis die maximale kumulative Gesamtdosis von  $140\text{mg}/\text{m}^2$  Körperoberfläche erreicht ist.

Weitere Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, eine kurzzeitige Diarrhöe, sekundäre Amenorrhoe und eine Knochenmarksuppression. Weiters wurden vereinzelte Fälle von Leukämien besprochen.

### 3.3.8. Eskalationstherapie mit Cyclophosphamid

#### *Wirkungsmechanismus*

Cyclophosphamid ist eine alkylierende Substanz mit zystostatischen Eigenschaften, die sich auf schnell teilende Zellen auswirken. Es entsteht eine Leukopenie, die eine globale Immunsuppression verursacht. Vor allem hochaktive MS Formen mit schweren Verlaufsformen sollen dadurch gestoppt werden.<sup>86</sup>

Derzeit gibt es nur Studien der Evidenzklasse II, gezielte Studien mit MRT Untersuchungen fehlen ebenfalls.

#### *Therapieempfehlung*

Cyclophosphamid, als Endoxan® erhältlich, wird als Eskalationstherapie eingesetzt, um eine sekundär oder primär chronisch progrediente MS zu stabilisieren. Kommt es zu einem Therapieversagen unter einer anderen MS Therapie kann Cyclophosphamid eingesetzt werden.

Die Therapieempfehlung liegt bei einer intravenösen Induktionstherapie mit 350mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche alle 4 - 6 Wochen. Kommt es zu einer Stabilisierung, kann die Deeskalation erfolgen.

#### *Nebenwirkungen und Therapieprobleme*

Wie bei den anderen immunsupprimierenden Therapeutika ist auch unter Cyclophosphamid Therapie mit erheblichen Nebenwirkungen zu rechnen.

Das Nebenwirkungsprofil reicht von gastrointestinale Beschwerden, wie Übelkeit und Erbrechen bis zu hämorrhagischer Zystitis oder einer Azoospermie/ Amenorrhoe.

Die kumulative Gesamtdosis sollte 80 bis 100g nicht überschreiten. Die Therapiedauer sollte nicht länger als 3 Jahre betragen.

Abschließend wird in Abbildung 2 die standardisierte Verlaufsbeobachtung abgebildet. Mit Hilfe dieses Schemas soll der Verlauf standardisiert dokumentiert werden.

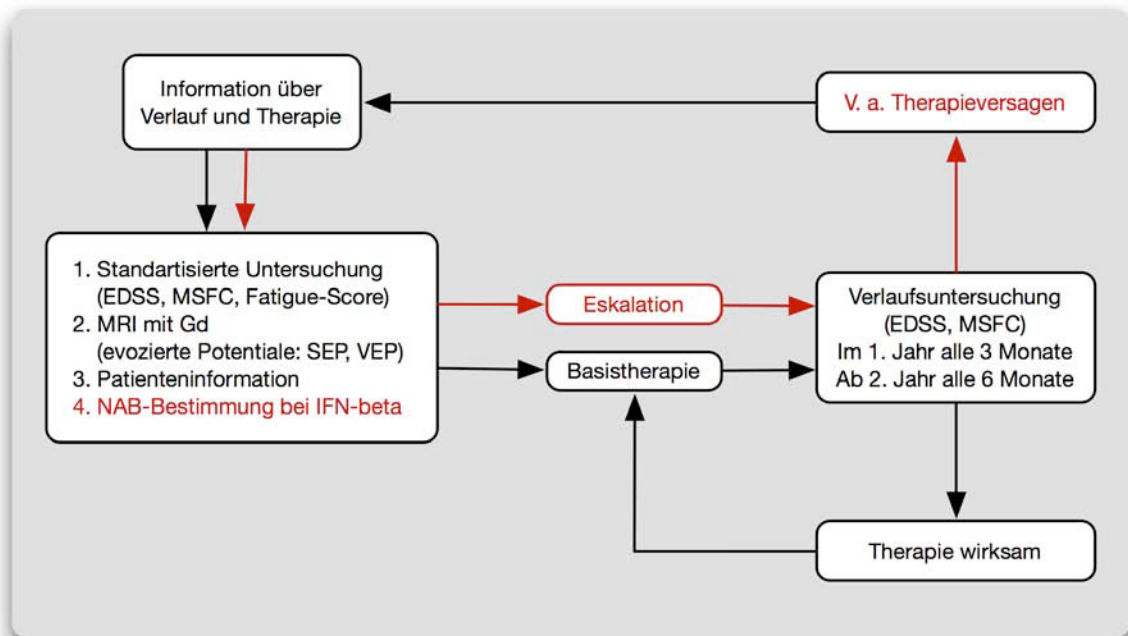


Abb. 2: Standardisierte Verlaufsbeobachtung

### 3.4. Neue Therapiestrategien in Entwicklung

#### *Übersicht*

In den letzten Jahrzehnten kam es in Bezug auf die Therapie der Multiplen Sklerose zu einem enormen Wissensgewinn. Die unterschiedlichen Therapeutika für die Stufentherapie der schubförmigen MS sind mittlerweile gut untersucht und es ist kaum mehr mit neuen schwerwiegenden Nebenwirkungen zu rechnen. Für  $\beta$  Interferone und Glatirameracetat ist bekannt, dass sie eine Schubreduktion erzielen.<sup>87</sup> Die Wirksamkeit hinsichtlich Krankheitsprogression und dauerhafter Behinderung ist jedoch beschränkt. Die Tatsache, dass die bisherigen Therapeutika ausschließlich subcutan bzw. intravenös verabreicht werden können, führte zur Suche nach oral applizierbaren Arzneistoffen, da die tägliche Selbstinjektion ein großes Problem in Bezug auf die Compliance darstellt. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit an neuen Therapiestrategien zu arbeiten.

Die Entwicklung spezifischer MRT Sequenzen haben es möglich gemacht, dass Studien strukturierter und besser durchführbar sind. Die Beurteilung der Wirksamkeit des Therapeutikums und des Verlaufs einzelner Studien wurde vereinfacht.

Auch das Erstellen von umfangreichen diagnostischen Kriterien ist von großer Bedeutung für die MS Forschung, da mit Hilfe dieser Kriterien eine frühzeitige Diagnose möglich ist.<sup>88</sup> Da die irreversible Schädigung von Nervenzellen vor allem im frühen Krankheitsstadium stattfindet, geht man davon aus, dass ein Therapiebeginn in diesem Stadium von besonderem Vorteil ist.

Das stetig zunehmende Verständnis über die Pathophysiologie der MS hat ein selektives Eingreifen in die Immunologie in Bezug auf die Zellmigration und Zellaktivierung möglich gemacht.<sup>89</sup>

Der neue Antikörper Natalizumab ist eine bereits etablierte Therapieoption für die schubförmige MS. Aus pharmakologischer Sicht ist es nicht möglich den

Antikörper oral zu verabreichen.<sup>90</sup> Es wird jedoch an einem oralen  $\alpha$  4 Integrin Antagonisten, der eine kleinere molekulare Grösse aufweist, gearbeitet.<sup>91</sup>

An weiteren immunmodulierenden Antikörpern wird derzeit gearbeitet.

Aber auch der am meisten veraltet erscheinende immunsupprimierende Therapieansatz wird neu aufgegriffen und man versucht mit neuen Wirkstoffen ein besseres Ergebnis mit weniger Nebenwirkungen zu erzielen.

Ein wichtiger, moderner und viel diskutierter Ansatz ist die Neuroprotektion mit dem Ziel axonalen Schaden zu verhindern. Diese Neurodegeneration spielt neben der immunologisch vermittelten Entzündung eine wichtige Rolle bei der Entstehung der MS. Der Versuch mit verschiedenen Medikamenten die Neurodegeneration aufzuhalten bzw. zu verhindern ist ein vielversprechender, jedoch in der Durchführung schwieriger Weg.

Im Anschluss werden nun die neuen Therapieansätze der MS besprochen. Mittlerweile werden viele verschiedene Therapiestrategien verfolgt. Einige von ihnen befinden sich bereits in der Phase III der Zulassungsstudie. Auf die wichtigsten und viel versprechendsten Substanzen wird nun eingegangen.

Die unten eingefügte Tabelle 5 soll dem besseren Verständnis dienen und eine Übersicht über das Folgende geben.

| Substanz     | Phase | Indikation | Design                                                  | Ergebnisse                                                                                                    | laufende Studien                                                                                                             |
|--------------|-------|------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fingolimod   | II    | RRMS       | DB, R, PC, MC: 1,25mg, 5mg vs. Placebo                  | Reduktion Gd aufnehmender Läsionen & Reduktion der Schubrate                                                  | FREEDOM (P III): 1,25mg, 0,5mg FTY720 vs. Placebo; TRANSFORMS (P III): FTY 720 vs. Avonex                                    |
| Cladribin    | II    | RRMS       | DB, R, PC: IT mit 0,7-2,8mg/kg                          | Reduktion der im MRT ersichtlichen Krankheitsaktivität                                                        | CLARITY: 3,5mg/kg, 5,25mg/kg vs. Placebo; ONWARD: Cladribin vs. Rebif; ORACLE MS: low dose vs. high dose                     |
| Fumarat      | II    | RRMS       | DB, R, PC, MC: 120mg, 360mg, 720mg vs. Placebo          | Dosisabhängige Reduktion der Gd aufnehmenden Läsionen im MRT, Reduktion der Schubrate                         | DEFINE (P III); CONFIRM (P III): Fumarat vs. Glatirameracetat                                                                |
| Alemtuzumab  | II    | RRMS       | K, R, RB, MC: 12mg, 24mg vs. 44µg 3x pro Woche IFN β 1a | Reduktion der Schubrate, Reduktion der Progression, Reduktion aller MRT Parameter                             | CARE MS I (P III), CARE MS II (P III): Alemtuzumab vs. Rebif                                                                 |
| Teriflunomid | II    | RRMS       | DB, PC, MC: 7mg, 14mg vs. Placebo                       | Reduktion der Anzahl der MS Läsionen, Reduktion neu aufgetretener MS Läsionen im MRT, Reduktion der Schubrate | 3 P III Studien: TEMSO, TOWER und TOPIC (7mg, 14mg vs. Placebo) unterschiedliche Endpunkte; TENERE (7mg, 14mg vs 44µg Rebif) |

Tab. 5: Übersicht über neue Therapiestrategien

#### Glossar:

DB: doppelblind; R: Randomisiert; PC: Placebokontrolliert; MC: Multicenter; Gd: Gadolinum; P: Phase; IT: Intervalltherapie, K: Kontrolliert; RB: Rater Blind

### 3.4.1. Fingolimod (FTY 720)

#### *Wirkmechanismus*

Das Fingolimod ist eine dem Sphingosin ähnliche Substanz. Es gehört, zu den Sphingosinphosphatrezeptor Agonisten. Dieser - im speziellen - der Sphingosin 1 Phosphat Rezeptor (S1P Rezeptor) ist ein G Protein gekoppelter Oberflächenrezeptor. Mittlerweile sind verschiedene Subtypen dieses Rezeptors bekannt, die unterschiedliche Aufgaben erfüllen.<sup>92</sup> Entscheidend für den Einsatz von Fingolimod (FTY720) bei der MS Therapie ist folgender Umstand: Die Migration von Lymphozyten aus dem peripher lymphatischen Gewebe sowie aus dem Thymus ist abhängig von der S1P Rezeptoraktivität. Durch eine permanente Stimulation des Rezeptors mit FTY720 werden die S1P Rezeptoren unempfindlich, es kommt zu einer Internalisierung. Dadurch wird das Auswandern von Lymphozyten aus dem peripher lymphatischen Gewebe verhindert. Somit kommt es zu einer Lymphozytenzahlminderung (Lymphopenie).<sup>93</sup> Die Funktion der Lymphozyten bleibt unbeeinflusst, d.h. B und T Lymphozyten können ihrer Proliferation, Aktivierung und Effektorfunktion ungehindert nachgehen. Im Gegensatz zu anderen Immunsuppressiva beginnen die Lymphozyten wieder auszuwandern, sobald FTY720 abgesetzt wird. Die Lymphopenie ist daher reversibel.<sup>94</sup>

FTY720 scheint aber nicht nur immunsupprimierende Eigenschaften zu besitzen. Eine immunmodulierende Wirkung ist aufgrund einer verstärkten Aktivierung von regulierenden T Zellen möglich.<sup>95</sup>

Die Angst vor einer verminderten Immunabwehr gegenüber pathogenen Keimen ist unberechtigt, da sich jene T Zellen, die der lokalen Abwehr dienen nicht im lymphatischen Gewebe befinden. Diese werden von FTY720 nicht beeinflusst.<sup>96</sup>

Bei Einsatz von FTY720 entsteht eine Lymphopenie, die eine Verminderung der aktivierten T Zellen, ein wichtiger Faktor in der Pathogenese der MS, bewirkt. So kann die immunologisch vermittelte Entzündung gehemmt werden. Die im peripheren Blut messbare Lymphopenie ruft jedoch keine generelle Immunsuppression hervor, da weder die Aktivierung von T Zellen noch die Memory T und B Zellen Antwort beeinflusst wird.<sup>97</sup>

Weiters hat FTY720 die Eigenschaft, Endothelien der Blut-Hirn-Schranke zu verschließen, sodass eine verminderte Durchlässigkeit erreicht wird.<sup>98</sup> Eine Entzündung im ZNS kann somit durch die Undurchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke für aktivierte T Zellen bei Lymphopenie verhindert werden.<sup>99</sup>

S1P Rezeptoren befinden sich auch auf Oligodendrozyten und sind an deren Regulation der Proliferation beteiligt. Dadurch ist ein längeres Überleben der Oligodendrozyten gesichert. So ergibt sich eine mögliche Relevanz für die Remyelinisierung.<sup>100</sup>

In diversen Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass FTY720 die Eigenschaft besitzt, den Ausbruch einer EAE bei, je nach Studie, Mäusen oder Ratten zu verhindern.<sup>101</sup>

Ursprünglich war FTY720 für die Transplantationsmedizin zur Verhinderung der Abstoßung eines Organs gedacht. Erste Phase II Studien verliefen erfolgreich. Als wichtige Nebenwirkung ist ein unmittelbar nach der Einnahme auftretender Herzfrequenzabfall und die bereits beschriebene Lymphopenie zu erwähnen.<sup>102</sup>

### *Klinische Ergebnisse*

In einer randomisierten und doppelblinden Phase II Studie wurden zwei unterschiedliche Dosierungen von FTY720 hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit getestet. Insgesamt nahmen 281 Patienten teil, die entweder 1,25mg, 5mg FTY720 oder ein Placebo über einen Zeitraum von 6 Monaten erhielten.<sup>103</sup>

Der primäre Endpunkt der Studie war die Gesamtzahl an Gadolinum anreichernden Läsionen im T1 gewichteten MRT. Anhand von 255 Patienten, die die Studie beendeten, konnten folgende Aussagen getroffen werden:

- Mit der Dosierung von 1,25mg von Fingolimod wurden weniger Gadolinum aufnehmende Läsionen im MRT beobachtet (1 Läsion) als mit den Dosierungen von 5mg Fingolimod (3 Läsionen).
- Die jährliche Schubrate betrug 0,77 in der Placebogruppe, 0,36 in der Gruppe die 1,25mg Fingolimod und 0,36 in der Gruppe die 5mg Fingolimod erhielten.

Zusammenfassend kann von einer Reduktion der Gadolinium anreichernden Läsionen um 80% und von einer jährlichen Schubratenreduktion von 55% gesprochen werden.

Diesen Ergebnissen wurde eine Extensionsstudie angehängt, an der insgesamt 227 Patienten teilnahmen. Die Patienten, die sich vorher in der Placebogruppe befanden wurden zu den beiden Gruppen randomisiert. Für die nächsten 6 Monaten blieb die jährliche Schubrate weiterhin niedrig. Bei den Patienten, die erstmalig Fingolimod erhielten, konnte ebenfalls eine Schubratenreduktion beobachtet werden. Die unterschiedlichen Dosierungen ergaben keinen signifikanten Unterschied.

Nach einem Jahr erhielten alle Patienten Fingolimod in der Dosierung von 1,25mg. Mit dieser Umstellung konnte die Schubrate zwei Jahre danach weiterhin niedrig gehalten werden:

- Bei Patienten, die seit Studienbeginn mit Fingolimod behandelt wurden, lag die Schubrate bei 0,2.
- Bei Patienten, die eine Umstellung erfuhren, betrug die Schubrate 0,33.

Folgende Nebenwirkungen sind im Laufe der Studie unter der Fingolimod Behandlung aufgetreten: Nasopharyngitis, Kopfschmerzen, Atemnot, Diarrhoe und Schwindel. Allgemein kann behauptet werden dass es in der Patientengruppe, die 5mg Fingolimod erhielten, häufiger zu Nebenwirkungen kam als in den anderen Gruppen.

Ein Patient entwickelte eine posteriore reversible Enzephalopathie, der genaue Zusammenhang mit Fingolimod ist noch nicht erklärbar.

Wie bereits erwähnt, ist der initiale Herzfrequenzabfall eine unangenehme Nebenwirkung, die aufgrund einer möglichen Interaktion von Fingolimod mit einem S1P Rezeptor im sinuatrialen Bereich erklärt werden kann.

Die Atemnot wird durch eine leichtgradige Bronchokonstriktion bei erhöhter Dosis von Fingolimod hervorgerufen.

Diese durchaus positiven Studienergebnisse und die durchwegs gute Verträglichkeit waren die Voraussetzung für zwei groß angelegte Phase III Studien.

#### *Aktueller Stand*

Derzeit beschäftigen sich zwei international angelegte Phase III Zulassungsstudien mit dem vielversprechenden Wirkstoff Fingolimod.

In der FREEDOMS Studie (Fingolimod Research Evaluation Effects of Daily Oral Therapy in MS) wird die Wirkung von zwei verschiedenen Fingolimod Dosierungen (1,25mg vs. 0,5mg) mit einem Placebo verglichen. Insgesamt sind 1200 Patienten in diese Studie involviert, die Studiendauer ist auf zwei Jahre angesetzt.

Patienten, die folgende Einschlusskriterien erfüllen, sind zur Teilnahme berechtigt: Patienten mit schubförmiger MS, die mindestens einen Schub im letzten Jahr oder zwei Schübe in den letzten zwei Jahren hatten und einen EDSS von 0 - 5 erreichen. Zwischen der Studienteilnahme und einer vorangegangenen Interferon oder Glatirameracetat Therapie müssen mindestens drei Monaten liegen.

Das primäre Studienziel ist die Reduktion der jährlichen Schubrate. Weiters werden verschiedene MRT Parameter und die Krankheitsprogression herangezogen um die Wirksamkeit von Fingolimod zu beurteilen.

Die TRANSFORMS Studie (TRial Assessing iNjectable interferon vS. FTY720 Oral in RrMS) vergleicht anhand von 1200 Patienten über einen Zeitraum von einem Jahr verschiedene Fingolimod Dosierungen von FTY720 (0,5mg, 1,25mg) gegen Avonex. Die Patienten erhalten täglich Kapseln und einmal wöchentlich eine i.m. Injektion. Die Patienten mit einer schubförmigen MS und einem EDSS von 0 - 5 erfüllen die Einschlusskriterien. Im Gegensatz zu der FREEDOM Studie kann eine Interferon oder Glatirameracetat Therapie bis kurz vor Studienbeginn erhalten werden. Eine Extensionsstudie soll im Anschluss erfolgen. Für die Studienergebnisse werden Schubfrequenz, MRT Parameter und die Behinderungsprogression herangezogen.

Auf der Website der National MS Society ist der aktuelle Stand nachzulesen.<sup>104</sup>

TRANSFORMS: Bisher kam es häufiger zu Nebenwirkungen in der FTY720 Gruppe, wie z.B. temporäre Herzfrequenzsenkung oder Blutdruckerhöhungen. Einige Patienten entwickelten ein Makulaödem. Zwei Patienten starben aufgrund einer Herpes Infektion und sieben Fälle von Hautkrebs sind bekannt. Alle neun Patienten befanden sich in jener Gruppe mit der höheren FTY720 Dosierung.

FREEDOMS: Im Rahmen dieser Studie sind bis jetzt gegenüber der Placebogruppe folgende Ergebnisse vor zuweisen:

| <b>FTY720<br/>Dosierung</b> | <b>Jährliche Reduktion der<br/>Schubrate</b> | <b>Reduktion der<br/>Behinderungsprogression</b> |
|-----------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 0,5 mg                      | 54%                                          | 30%                                              |
| 1,25 mg                     | 60%                                          | 32%                                              |

Tab. 6: Momentan laufende FTY720 Studien

Folgende Nebenwirkungen sind aufgetreten: Leberenzymerrhöhung, Blutdruckerhöhung, Lungenentzündungen. Insgesamt gab es drei Todesfälle, zwei in der Placebogruppe und einer in der Gruppe des höher dosierten FTY720.

Genaue Ergebnisse sind 2010 zu erwarten. Dabei liegt die Fokussierung möglicherweise auf dem niedrig dosierten Fingolimod. Grundsätzlich werden große Hoffnungen in diese orale Therapiemöglichkeit der MS gelegt.

### 3.4.2. Cladribin

#### *Wirkungsmechanismus*

Cladribin ist ein Purin Nukleosid Analogon, welches resistent gegen den Abbau durch die Adenosindeaminase ist. Da es sich bei Cladribin um ein Prodrug handelt, wird es erst durch Phosphorylierung zum aktiven Triphosphatdesoxynukleotid. Es zeichnet sich durch seine lymphotoxische Wirkung aus, die durch Akkumulation in Lymphozyten und Monozyten hervorgerufen wird. Es entsteht eine Lymphopenie. Durch die Akkumulation erleiden die Lymphozyten DNA Schäden. In Folge kann eine DNS Synthese und DNS Reparatur nicht mehr erfolgen.<sup>105</sup> Cladribin ist weiters in der Lage die Blut-Hirn-Schranke zu durchwandern, daher befinden sich seine Zielzellen sowohl im peripheren, als auch im zentralen Nervensystem. Zu den möglichen Zielzellen gehören CD4+, CD8+ T Zellen und B Lymphozyten. In verschiedenen Studien konnte beobachtet werden, dass Cladribin eine Downregulation der Sekretion von Zytokinen von T Zellen verursacht. Dies weist auf eine immunmodulierende Wirkung auf die Effektor T Zell Funktion hin.<sup>106</sup>

Da es sich um eine langanhaltende lymphotoxische Wirkung handelt, hat Cladribin seinen Einsatz bereits zur Behandlung von lymphoproliferativen Erkrankungen gefunden. Cladribin für die Behandlung von Haarzelleukämie und Lymphomen zugelassen.<sup>107</sup>

Besonders hervorzuheben ist die Möglichkeit einer jährlichen Intervalltherapie. Cladribin ist derzeit das einzige in Studien getestete MS Therapeutikum mit dem Potential als Intervalltherapeutikum eingesetzt zu werden. Da der Körper bei dieser Therapieform nicht ständig durch die Exposition des Wirkstoffs angegriffen wird, ist die Aufrechterhaltung des angeborenen Immunsystems gewährleistet und daher mit einem geringeren Infektionsrisiko zu rechnen. Die Einführung einer Intervallbehandlung würde den Horizont der Therapiemöglichkeiten der MS erweitern. Therapiezeiten könnten dadurch reduziert werden und langfristig könnten auch neue sequentielle Therapieschemata entwickelt werden. Die Intervalltherapie würde die Lebensqualität der Patienten verbessern, und es würde ihnen leichter fallen, die Behandlung zu tolerieren.

---

### *Klinische Ergebnisse*

In bereits drei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase II/III Studien wurde die parenterale Gabe von Cladribin an Patienten mit schubförmigen oder progressiven MS Formen getestet (Scripps-C, MS-Scripps, MS-001).<sup>108,109</sup> Die Studien wurden vom Scripps Research Institute geleitet. In allen Studien wurde die parenterale Gabe von Cladribin mit einer Verbesserung der im MRT ersichtlichen Krankheitsaktivität assoziiert. Unterschiedliche Dosierung und Handhabung hatten einen signifikanten Einfluss. Insgesamt wurden 183 Patienten mit einem intravenösen oder subcutanen Cladribin mit einer Dosierung von 0,7 - 2,8mg/kg behandelt. In einem Zeitraum von 2 - 6 Monaten wurde einmal im Monat für 5 bis 7 Tage Cladribin verabreicht und nach zwei Jahren wurde das Ergebnis ausgewertet.

Da Cladribin in parenteraler Applikation mittlerweile schon seit 15 Jahre eingesetzt wird, sind die Nebenwirkungen abschätzbar. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Infektionen der oberen Atemwege, Muskelschwäche sowie Hautreaktionen an der Einstichstelle. Die im allgemeinen gute Verträglichkeit von Cladribin und die Entwicklung einer oralen Formulierung stellen die Weichen für die nächste Studienphase.

### *Aktueller Stand*

Derzeit laufen drei randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, Multicenter Phase IIb/III Zulassungsstudien für das orale Cladribin: CLARITY (CLAdRibine Tablets Treating MS Orally), ONWARD (Oral Cladribine Added ON to Rebif New Formulation in Patients With Active relapsing disease) und ORACLE - MS (ORAL CLadribine for early MS).<sup>110</sup> Im Gegensatz zu den vorher erwähnten Studien wird Cladribin ausschließlich an Patienten mit schubförmiger MS getestet. Zusätzlich wird ein Fachregister für 8 Jahre angelegt, damit ein Sicherheitsprofil zur Behandlung mit oralem Cladribin erstellt werden kann.

Die CLARITY Studie ist jene Studie, deren Ergebnisse als erstes erwartet werden. Diese Phase III Studie ist für 96 Wochen angesetzt und testet die Wirksamkeit von

Cladribin an 1326 Patienten mit RRMS zwischen 18 und 65 Jahren. In den ersten 48 Wochen erhalten die Patienten während zwei oder vier aufeinander folgenden Monate einmal täglich für vier bis fünf Tage entweder eine von zwei unterschiedlichen Dosierungen von Cladribin (3,5mg/kg oder 5,25mg/kg) oder ein Placebo. In den nächsten 48 Wochen erhalten alle Patienten zwei weitere Zyklen. Die Endpunkte der Studie sind wie folgt definiert: jährliche Schubrate, MRT Parameter und die Progression der Behinderung nach EDSS.

Die aktuellen Ergebnisse werden bereits auf Tagungen und Kongressen präsentiert und diskutiert, Publikationen liegen jedoch noch nicht vor. Man spricht von einer 58%igen bzw. 55%igen Reduktion der Schubrate im Vergleich zum Placebo (low dose vs. high dose). Insgesamt waren 80% der Patienten in der low dose und 79% der Patienten in der high dose Gruppe schubfrei. Außerdem konnte eine Reduktion der Behinderungsprogression um 30% beobachtet werden.<sup>111</sup> Es gestaltet sich jedoch schwierig dieses Ergebnis mit den etablierten derzeitigen MS Behandlungsstrategien zu vergleichen. Präzisere Aussagen können nur durch eine Gegenüberstellung gemacht werden. In der ONWARD Studie wird darauf eingegangen.

Der CLARITY Studie wird eine Extensionsstudie angehängt (NCT00641537). Alle Patienten haben die Möglichkeit an dieser 96 wöchigen, doppelblinden, Multicenter, Phase IIIb Extensionsstudie teilzunehmen. Patienten, die sich vorher in der Placebogruppe befanden, erhalten im Rahmen der Extensionsstudie das orale Cladribin und jene Patienten die in der Cladribingruppe waren, werden entweder der Placebo oder der Cladribingruppe zugeordnet. Diese Studie dient vorwiegend dem Informationsgewinn über Verträglichkeit und dem Sammeln von Langzeitdaten. Dieser Aspekt ist von besonderer Bedeutung, da zwei Patienten im Rahmen der Clarity Studie an einem Carcinom (Ovarial u. Pancreas), ein Patient an einem malignen Melanom und ein Patient an einem Carcinoma in situ erkrankten. Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Carcinoma und der immunsupprimierenden Behandlung mit Cladribin kann nicht beobachtet werden, da zwischen Behandlung und Diagnose nur wenig Zeit lag. Zu den üblichen Endpunkten kommen hämatologisches Monitoring und der Leberfunktionsstest hinzu.

Die ONWARD Studie läuft ebenfalls 96 Wochen (NCT00436826). Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase IIb Studie. Diese Studie evaluiert die Sicherheit und Verträglichkeit des oralen Cladribin als Ergänzungsmedikament bei bestehender Interferontherapie. Patienten mit RRMS oder SPMS erhalten Cladribin in Kombination von IFN  $\beta$  (Rebif 44 $\mu$ g subcutan drei mal pro Woche, 30 $\mu$ g intramuskulär einmal pro Woche oder 250 $\mu$ g jeden Tag).

ORACLE MS ist eine 96 Wochen dauernde, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, Multicenter Phase III Studie, die der Bewertung der Effizienz von zwei verschiedenen Cladribin Dosierungen (low dose vs. high dose) und der Placebowirkung dient.<sup>112</sup> In wie weit der Wirkstoff bei einer CIS mit hohem Risiko zur Entwicklung einer klinischen MS (CDMS) die Manifestation dieser Erkrankung verhindern bzw. hinauszuzögern vermag, soll besonders herausgearbeitet werden. Diese Studie soll zeigen, wie sinnvoll der Einsatz von oralen Cladribin in frühen MS Krankheitsstadien ist (NCT00725985).

Der derzeitige Wissensstand ist vielversprechend und lässt hoffen, dass schon bald eine orale Therapie der MS zur Verfügung steht. Die Kenntnis über Langzeitwirkung und das Erstellen eines umfangreichen Sicherheitsprofils dürfen für die Einführung eines neuen Wirkstoffs nie außer Acht gelassen werden.

### 3.4.3. Fumarat (BG 00012)

#### *Wirkungsmechanismus*

Fumaric acid ester (FAE) oder der Trivialname Fumarsäure ist eine ungesättigte Dicarbonsäure-Trans-Buten-Disäure. Als Fumarat bezeichnet man die dazugehörigen Salze. Fumarat entsteht im Rahmen des Zitronensäurezyklus durch die enzymatische Umwandlung von Succinatdehydrogenase aus Succinat. Das Enzym Fumarase wandelt Fumarat in Maleat um. Der deutsche Chemiker Schweckendiek stellte 1959 im Selbstversuch eine positive Wirkung von Fumarsäureester bei Psoriasis vulgaris fest. Die Weiterentwicklung des Wirkstoffes haben es möglich gemacht, dass der Fumarsäureester, unter dem Handelsnamen Fumaderm®, seit 1994 zur Behandlung der Psoriasis vulgaris eingesetzt wird.<sup>113</sup>

Für die Therapie der MS sind die beiden Ester DMF (Dimethylfumarat) und MMF (Monomethylfumarat) von Bedeutung.

Entscheidend für weitere Untersuchungen von FAE für den Einsatz bei MS ist die von Treumer u.a. beobachtete T Zell Apoptose.<sup>114</sup> Bemerkenswert ist eine von DMF verursachte Reduktion von CD4+ und CD8+ T Lymphozyten im peripher venösen Blut. Weiters konnte de Jong u.a. durch Einwirken von MMF einen Shift zwischen der Produktion von Zytokinen des proinflammatorischen Th1 Muster zum antiinflammatorischen Th2 Muster feststellen. Es kommt zu einer verstärkten Produktion der Th2 assoziierten Zytokine Interleukin 4 (IL 4) und Interleukin 5 (IL 5) ohne Auswirkung auf die Produktion von Th1 assoziierten Zytokinen Interferon  $\gamma$  (IF  $\gamma$ ) und Interleukin 2 (IL 2). Dieser Effekt der Immunmodulation kann auch für andere Zelltypen gezeigt werden.<sup>115</sup> Dendritische Zellen spielen ebenfalls eine wichtige Rolle in der entzündlichen Pathogenese der MS. Durch den Einsatz von MMF kommt es zu einer verminderten Produktion von IL 12. DMF bewirkt eine Apoptose der dendritischen Zellen und unterdrückt die Zelldifferenzierung.<sup>116</sup> Da die Effekte von FAE auf die Keratinozyten in dieser Arbeit nicht relevant sind, wird auf deren Darstellung verzichtet. Die Auswirkungen auf B Zellen ist derzeit noch unklar, es ist jedoch möglich, dass es durch eine Downregulation von NF  $\kappa$ B zu einer Inhibierung von Bcl 2 kommt, die zu einer B Zell Apoptose führt.<sup>117</sup>

Lehmann u.a. beobachtet eine weitere immunsupprimierende Wirkung von FAE durch Aktivierung von Haemoxygenase 1 (HO 1). Dieses antiinflammatorische Stressprotein bewirkt eine verminderte Produktion von TNF  $\alpha$ , IL 12 und IFN  $\gamma$ . Als Folge wird die Entstehung der Entzündung unterdrückt.<sup>118</sup> In Gliazellen verursacht DMF eine vermehrte Produktion von NQO 1 (Quinone Reductase), eine verminderte Expression von TNF  $\alpha$ , IL 6, Glutathion und Stickstoffoxid (NO). Da NO neurotoxische Eigenschaften besitzt, ist dem FAE eine neuroprotektive Wirkung zuzuschreiben.<sup>119</sup>

FAE auf die EAE, das am häufigsten für die MS angewendete Tiermodell, angewendet, bewirkt eine Reduktion der Mikroglia und Makrophagen in den MS ähnlich Läsionen im ZNS. Allerdings konnte Schilling u.a. keine verminderte T Zellzahl feststellen. Der Th1- Th2 Shift konnte ebenfalls nicht beobachtet werden. Daher geht man davon aus, dass die immunmodulatorische Wirkung von FAE hauptsächlich auf die Makrophagen- und Mikroglia Suppression zurückzuführen ist.<sup>120</sup> FAE ist ein weiterer Wirkstoff für eine mögliche orale Therapie der MS.

### *Klinische Ergebnisse*

Die ersten Erfahrungen mit FAE für die Behandlung von MS wurden anhand einer offenen Beobachtungsstudie an insgesamt 10 Patienten mit RRMS gemacht.<sup>121</sup> Für die Darstellung der Wirksamkeit wurde folgendes erhoben:

- Sicherheit und Verträglichkeit von FAE
- Anzahl der Gadolinum aufnehmenden Läsionen im MRT
- die jährliche Schubrate
- Veränderungen des EDSS
- der Ambulationindex (AI), dient der Beurteilung der Mobilität
- Nine Hole Peg Test (9 - HPT), ein standardisiertes quantitativer Test zur Funktionsbeurteilung der oberen Extremität
- ein detailliertes Zytokinprofil

Die Studie umfasste vier Phasen: die erste Phase dauerte 6 Wochen und diente ausschließlich der Beobachtung, gefolgt von einer 18 wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten 720mg Fumaderm® täglich erhielten. Nach Abschluss der Behandlung begann eine 4 wöchige Auswaschphase. Zum Abschluss wurde über einen Zeitraum von 48 Wochen eine reduzierte Dosis von 360mg Fumaderm® täglich verabreicht.

Schon nach 18 Wochen konnte eine signifikante Reduktion Gadolinum aufnehmender Läsionen nachgewiesen werden, die bis zum Ende der zweiten Behandlungsphase anhielt. Im Zytokinprofil erkannte man einen dezenten Anstieg von IL 10 und der Lymphozytenapoptose. Folgende Nebenwirkungen traten auf: Flush, Pruritis, gastrointestinale Beschwerden, Myalgien und Kopfschmerzen. Dieser erfolgreich verlaufenden Beobachtungsstudie folgte eine Phase II Studie.

Für diese randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie wurde ein FAE der zweiten Generation, das Monopräparat (enthält nur mehr DMF) FAE BG00012/FAG - 201 an 257 Patienten mit RRMS getestet.<sup>122</sup> Patienten aus 10 Ländern wurden in vier Gruppen geteilt: Gruppe 1 erhielt 120mg, Gruppe 2 360mg (120 mg 3/tgl) und Gruppe 3 720mg (240 mg 3/tgl) BG00012 täglich. Gruppe 4 erhielt ein Placebo. Die Studie dauerte insgesamt 48 Wochen, diese wurden in eine 24 wöchige Behandlungsphase und in eine 24 wöchige Extensionsphase gegliedert, in der die Placebogruppe 720mg BG00012 erhielt. Die Anzahl an Gadolinum anreichernden Läsionen im MRT diente als primärer Endpunkt der Studie. Weitere Endpunkte waren Schubrate und andere MRT Parameter. Am Ende der Studie konnte folgende Aussagen getroffen werden: Im Vergleich zur Placebogruppe kam es zu einer dosisabhängigen Reduktion der Gadolinum anreichernden Läsionen im MRT um 69% in der Gruppe mit der Dosierung von 720mg BG00012. Weiters wurde über eine 48%ige Reduktion neuer, sich vergrößernde Läsionen im T2 gewichteten MRT berichtet. Da sich die Studien über keinen besonders langen Zeitraum erstreckten, ist die Schubratenreduktion um 32 % nur eingeschränkt aussagekräftig. Die häufigsten Nebenwirkungen, unabhängig von Erhalt des BG00012 oder des Placebo sind: abdominelle Schmerzen oder Flush Symptomatik. Als dosisabhängige Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen und Fatigue zu erwähnen.

Die allgemein gute Verträglichkeit und die durchwegs positiven Ergebnisse berechtigen das Durchführen von Phase III Studien.

#### *Aktueller Stand*

DEFINE (determination of the efficacy and safety of oral fumarate in relapsing remitting MS) und CONFIRM (comparator and an oral fumarate in relapsing remitting MS) sind zwei internationale, doppelblinde, placebokontrollierte, Multicenter Phase III Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von BG00012 untersuchen. Beide Studien sind für zwei Jahre angelegt, in denen unterschiedliche Dosierungen von BG00012 getestet werden. In der CONFIRM Studie wird zusätzlich dem BG00012 die Glatirameracetattherapie gegenüber gestellt. Das Potential von BG00012 soll ebenfalls ermittelt werden, damit beurteilt werden kann, ob BG00012 eine geeignete und anerkannte Therapie der RRMS darstellt.

Insgesamt sind Erfahrungen mit Fumarat von 30.000 Patientenjahren im Rahmen der Psoriasisstherapie vorhanden. Dieses daraus ersichtliche Sicherheitsprofil lässt BG00012 als zuverlässige und viel versprechende Substanz erscheinen. Auch der Einsatz von BG00012 zur Neuroprotektion wird für eine mögliche Behandlung der MS diskutiert.

#### 3.4.4. Alemtuzumab

##### *Wirkungsmechanismus*

Alemtuzumab ist ein weiterer vielversprechender, jedoch nicht besonders risikoarmer monoklonaler Antikörper, dessen Einsatz zur Behandlung von MS derzeit geprüft wird. Es handelt sich hier um einen humanisierten AK vom Isotyp IgG1- $\kappa$  der sich gegen das Oberflächenmolekül CD52 auf T und B Lymphozyten, Monozyten und eosinophilen Granulozyten, richtet. Im Zentrum des Wirkmechanismus steht die Depletion von T Zellen, die einerseits durch antikörperabhängige zelluläre Toxizität, andererseits durch direkte komplementabhängige Zelllyse verursacht wird.<sup>123</sup> Diese langanhaltende T Zell Depletion wurde bereits für einige Bereiche der Medizin genutzt und wird seit 2001 für die Behandlung von chronisch lymphatischer Leukämie eingesetzt.<sup>124</sup> Die Pilotuntersuchung zur Relevanz von Alemtuzumab für MS erfolgte an insgesamt 58 Patienten mit SPMS und RRMS.<sup>125</sup> In dieser offenen, unverblindeten Studie kam es zu einer beachtlichen Reduktion der jährlichen Schubrate (RRMS: von 2,2 auf 0,19; SPMS: von 0,7 auf 0,001). Auch die im MRT ersichtliche entzündliche Aktivität konnte reduziert werden. Patienten mit SPMS litten jedoch während und auch nach der Studie an zunehmender Behinderung und im MRT war eine Zunahme der MS assoziierten Hirnatrophie zu beobachten. Bei Patienten mit RRMS konnte während und nach der Therapie mit Alemtuzumab die Schubrate und die im MRT ersichtliche entzündliche Krankheitsaktivität niedrig gehalten werden. Diese Ergebnisse spiegeln möglicherweise wider, dass nur eine frühe antiinflammatorische Therapie der Krankheitsprogression entgegen wirken kann. Nur so kann nach Coles u.a. die Demyelinisierung gestoppt werden und eine axonale Schädigung verhindert werden. Folgende Nebenwirkungen sind im Rahmen dieser Studie aufgetreten:

- Akutes Zytokinfreisetzungssyndrom mit Fieber, Kopfschmerzen und Urtikaria. Durch die zusätzliche Gabe von Kortikosteroiden konnte diese unerwünschte Nebenwirkung gemildert werden.<sup>126</sup>

- Therapieassoziierte Autoimmunerkrankungen: autoimmune Hyperthyreose bei 27%, Anti-Basalmembran-Autoantikörper vermittelte Glomerulonephritis mit Folge eines akuten Nierenversagens.

### *Klinische Ergebnisse*

In einer groß angelegten, kontrollierten, randomisierten, einfach verblindeten Multicenter Phase II Studie wurde Alemtuzumab in zwei verschiedenen Dosierungen (12mg/Tag und 24mg/Tag, i.v.) mit Interferon  $\beta$  1a (44  $\mu$ g 3x pro Woche s.c.) verglichen.<sup>127</sup>

Einschlusskriterien:

- Patienten mit RRMS laut McDonald Kriterien
- Die Erstmanifestation sollte nicht länger als 36 Monate zurück liegen
- Mindestens 2 Schübe in den letzten 2 Jahren
- EDSS ( < 3 )
- Mindestens einer kontrastmittelanreichernde Läsion im MRT
- Patienten, die vorher eine immunmodulatorische Therapie erhielten, werden von der Studie ausgeschlossen, jene Patienten bei denen eine Autoimmunerkrankung bekannt ist, ebenfalls.

Alle Patienten bekamen zu Beginn der Therapie 1g Methylprednisolon i.v. um einem eventuell auftretenden Zytokinfreisetzungssyndrom entgegen zu wirken. Die Endpunkte waren wie folgt definiert: Anzahl der Patienten mit anhaltender klinischer Behinderung, jährliche Schubrate, Anzahl der Patienten ohne Schub während der Studie und einige MRT Parameter, wie z.B. das im T1 gewichteten MRT befundbaren Gehirnvolumen nach Losseff et al.<sup>128</sup> Schilddrüsenfunktion und TSH Autoantikörper wurden ebenfalls regelmäßig bestimmt. Die unter der Therapie aufgetretenen Nebenwirkungen wurden bis 36 Wochen nach Therapieende beobachtet und in die Ergebnisse mit einbezogen.

Unter der Alemtuzumab Therapie kommt es unabhängig von der AK Dosierung zu einer Reduktion der Zunahme anhaltender Behinderung um 71%, die Verbesserung des EDSS konnte mit 0,39 Punkten vermerkt werden. Die

Schubrate konnte im Vergleich mit IFN um 74% reduziert werden. Insgesamt blieben 80% der Patienten unter der AK Therapie nach 36 Wochen schubfrei (im Vergleich zu IFN: 52%). Die im MRT ersichtlichen Krankheitsparameter konnten unter Alemtuzumab Therapie im Vergleich zur IFN Therapie signifikant gesenkt werden.

Die Studie wurde 2005 abgebrochen, da es zu drei Fällen von idiopathischer thrombozytopenischer Purpura (ITP) kam, eine davon verlief tödlich. Drei weitere Fälle wurden aufgrund von spezifischen Untersuchungen entdeckt. Von den 6 Patienten mit ITP befand sich nur einer in der IFN Gruppe. Weiters traten drei Malignome unter Alemtuzumab und ein Malignom unter IFN Therapie auf. Eine, in der Studie nicht näher beschriebene Infusionsreaktion eines Patienten unter Alemtuzumab Therapie führte zum Therapieabbruch. Ansonsten wurden lokale Rötungen und Reizungen eher in jener Gruppe, die die IFN Therapie erhielt, beschrieben. Schwere Infektionsverläufe wurden vor allem mit der Alemtuzumab Therapie assoziiert. Ein Fall von Listerienmeningitis ist bekannt. Von allen 334 Patienten, die mit Alemtuzumab behandelt worden sind, traten bei insgesamt 49 Patienten Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse auf. In vier Fällen musste eine Radioiodtherapie eingeleitet werden. Diese unerwünschte Wirkung auf die Schilddrüse ist ja bereits im Rahmen der Pilotstudie aufgetreten. Man bringt diesen Umstand mit dem so genannten „Immunrekonstitutions-phänomen“ in Verbindung. Bei Therapieende kommt es zu Regenerierung der Lymphozytopenie, die als Folge eine autoimmunologischen Reaktion hervorruft.<sup>129</sup> Da dieses Phänomen jedoch sehr häufig zu beobachten ist (fast 1/3 aller Patienten) geht man von einer Prädisposition für MS Patienten und autoimmune Schilddrüsenerkrankungen aus.<sup>130</sup>

Im Allgemeinen konnte diese Studie zeigen, dass es unter Alemtuzumab Therapie bei der RRMS im frühen Krankheitsstadium zu einer deutlichen Reduktion von Schubrate und Behinderung kommt. Von Vorteil ist mit Sicherheit der direkte Vergleich mit einer bereits bestehenden Therapie. Als unvorteilhaften Aspekt ist zu erwähnen, dass aufgrund der unterschiedlichen Applikationsart die Patienten rasch erfuhren, in welcher Gruppe sie sich befinden. Diese Tatsache hat zu einem häufigeren Therapieabbrechen in der IFN Gruppe geführt (41 %).

Nicht außer Acht lassen darf man, dass es sich bei Alemtuzumab um eine momentan risikoreiche Therapieoption handelt, der die geringe Mortalität der MS gegenübergestellt werden muss. Diese Studie erweckt weiterhin den Eindruck, als sei Alemtuzumab ein Reservepräparat für schwere MS Verlaufsformen. Nur durch weitere und gewissenhafte Untersuchungen in Hinsicht auf Risikomanagement, Effizienz des Therapeutikums und dem Erarbeiten eines Therapiesicherheitsprofils ist eine mögliche Behandlung mit Alemtuzumab bei MS denkbar.

#### *Aktueller Stand*

Im Rahmen von zwei Placebo kontrollierten Phase III Studien soll Alemtuzumab hinsichtlich seiner Wirksamkeit und Therapiesicherheit untersucht werden. Für diese Studie (CARE MS I und CARE MS II) werden Alemtuzumab und Interferon  $\beta$  1a (Rebif) Effekte miteinander verglichen. Diese Studie wurde vor kurzem beendet, die Ergebnisse werden in Kürze erwartet. (NCT01020370)

#### 3.4.5. Teriflunomid

##### *Wirkmechanismus*

Teriflunomid, der aktive Metabolit von Leflunomid gehört zu der Gruppe der Malononitrilamide und besitzt die Fähigkeit das Mitochondrienenzym Dihydroorotatdehydrogenase (DHODH) zu blockieren. Die dadurch entstehende Hemmung der T und B Zell Proliferation und die Suppression von TNF  $\alpha$  und IL 2 verhindert die Entstehung von EAE in Lewisratten. Weiters wird durch die Anwesenheit von Teriflunomid die IFN  $\gamma$  Produktion und die Chemotaxis von T Zellen vermindert.<sup>131</sup> Leflunomid wird bereits seit 1998 zur Behandlung der rheumathoiden Arthritis eingesetzt.<sup>132</sup>

---

### *Klinische Ergebnisse*

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo kontrollierten Phase II Studie wurde für 36 Wochen die Wirkung von Teriflunomid in zwei verschiedenen Dosierungen (7mg 1x pro Tag oder 14mg 1x pro Tag) an 179 Patienten mit RRMS oder SPMS untersucht.<sup>133</sup> Patienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahren, die zwei Schübe in den letzten drei Jahren und einen Schub im letzten Jahr hatten, wurden für die Studie zugelassen. Patienten, die vier Monate vor Studienbeginn eine immunsupprimierende oder immunmodulierende Therapie erhielten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Alle 6 Wochen wurden mittels MRT (T1 und T2 gewichtet) die Krankheitsaktivität beurteilt. Primäre Endpunkte der Studie waren einerseits die Anzahl der aktiven MS Läsionen und die Anzahl neu aufgetretener Läsionen im MRT andererseits. Die Studie verlief erfolgreich, da beide Ziele erreicht werden konnten. In der Gruppe mit der höheren Dosierung von Teriflunomid konnte weiters die Behinderungsprogression vermindert werden, ein Schubratenrückgang konnte ebenfalls beobachtet werden. Weiters waren in der 14mg Gruppe mehr Patienten schubfrei als in den anderen Gruppen (sekundäre Endpunkte). Als Nebenwirkungen wurden Kopfschmerzen und Infektionen der oberen Atemwege beobachtet. Im Rahmen der Teriflunomid Behandlung von rheumatoider Arthritis kam es aber auch zu toxischen Lebernekrosen und zu Panzytopenien.

Für weitere Erkenntnisse über Wirkprofil und Therapiesicherheit zu Teriflunomide wird eine Phase III Studie ins Leben gerufen.

### *Aktueller Stand*

Die derzeit laufende TEMSO Studie ist eine randomisierte, doppelblinde Placebo kontrollierte Phase II Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit zum Einsatz von Teriflunomid für die Therapie der RRMS. Zwei unterschiedliche Dosierungen (7 mg oder 14 mg 1x Tag) werden mit einem Placebo verglichen. Als primärer Endpunkt wird die Behinderungsprogression anhand der EDSS Scala gewählt. Ergebnisse werden für Oktober 2010 und Dezember 2011 erwartet. NCT: 00134563.

Zusätzlich zur TEMSO Studie laufen drei Phase III Studien für Teriflunomid an, die in Tabelle 7 zusammengefasst sind.

| Studiename | Design                                   | Endpunkt                                                    | NCT      |
|------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|----------|
| TOWER      | 7 mg, 14 mg vs. Placebo                  | jährliche Schubrate                                         | 00751881 |
| TOPIC      | 7 mg, 14 mg vs. Placebo                  | Konversion zur klinisch definierten MS                      | 00622700 |
| TENERE     | 7 mg, 14 mg vs. 44 µg Rebif 3x pro Woche | Schubfreiheit oder Zeit bis zum Auftreten des ersten Schubs | 00883337 |

Tab. 7: Aktuelle Teriflunomid Studien

Weitere Informationen unter: [www.clinicaltrial.gov](http://www.clinicaltrial.gov)

### 3.4.6. Neuroprotektion und Remyelinisierung

Die derzeit zur Verfügung stehenden Wirkstoffe zur Behandlung der MS haben zwar Einfluss auf die Schubrate, in Hinsicht auf die Behinderungsprogression ist deren Wirkung jedoch begrenzt. Die bekannten Immunmodulatoren und Immunsuppressiva bekämpfen vor allem die Immunantwort und versuchen Entzündungen zu verhindern. Bei der MS handelt es sich jedoch nicht nur um ein entzündliches Geschehen, die neurodegenerative Komponente spielt ebenfalls eine entscheidende Rolle.<sup>134</sup> Bekannt ist, dass die RRMS auf die derzeitigen Therapieoptionen gut anspricht, für die SPMS und die PPMS Formen lassen sich kaum bzw. nur schwer Therapieerfolge erzielen. Da diese progredienten Formen auf eine antiinflammatorische Therapie nicht ansprechen, wird postuliert, ob eine mögliche neuroprotektive Therapie eine geeignetere Therapiestrategie darstellt. Nicht zur Gänze geklärt ist, wie Inflammation und Neurodegeneration zusammenhängen. Weiters wird das Auftreten von Neurodegeneration auch unter Abwesenheit von Entzündung beobachtet, die durch T und B Lymphozyten hervorgerufen wird. Anhand dieser Beobachtungen wird vorgeschlagen, dass Neurodegeneration unabhängig von Entzündung auftreten kann und die Neurodegeneration möglicherweise auch die primäre Ursache von ZNS-Destruktionen ist.<sup>135</sup>

An vielen verschiedenen Ansätzen zur Neuroprotektion, darunter auch einigen vielversprechenden, wird gearbeitet. Manche befinden sich bereits in der Phase II Testung. Vor allem an Patienten, die sich in einem chronischen MS Stadium befinden, soll die neuroprotektive Therapie ihren Einsatz finden.

#### 3.4.6.1. Lamotrigin

Lamotrigin, ein gut bekanntes und häufig eingesetztes Antiepileptikum, wurde bereits im Tiermodell der EAE getestet und zeigt positive Effekte in Bezug auf Neuroprotektion.<sup>136</sup> Die Demyelinisierung bewirkt eine Veränderung der Verteilung von Natrium Kanälen. Die von Lamotrigin verursachte Blockade von Natriumkanälen bewirkt eine Verminderung der Exzitabilität und kann so dem vermehrten Einstrom von Natrium im bereits geschädigten Axon entgegenwirken.

Derzeit läuft eine kontrollierte Phase II Studie zur Wirkung von Lamotrigin bei Patienten mit SPMS. Um die neuroprotektive Wirkung beurteilen zu können wird einerseits die Rate der axonalen Degeneration und andererseits die Akkumulation von Behinderung herangezogen. (NCT00257855)

#### 3.4.6.2. Minocyclin

Das Wirkprinzip von Minocyclin beruht auf Hemmung der Aktivierung der Matrix-Metalloproteinasen. Diese Enzyme beeinflussen weiters die Blut-Hirn-Schranken-Durchlässigkeit und können das Einwandern von Entzündungszellen verhindern; die Schädigung der Neuronen bleibt aus. Diese neuroprotektiven Aspekte sind einerseits anhand der EAE im Tiermodell<sup>137</sup> und in einer Phase II Studie beobachtet worden.<sup>138</sup> Die gute Verträglichkeit von Minocyclin und die Reduktion der im MRT ersichtlichen Kontrastmittel anreichernden Läsionen hat weitere Untersuchungen ins Leben gerufen. Aktuell wurde eine Studie beendet, die die gleichzeitige Anwendung von Copaxone und Minocyclin bewertet. (NCT00203112)

#### 3.4.6.3. Erythropoietin (EPO)

EPO ist ein hämatopoetischer Wachstumsfaktor, der unter bestimmten Voraussetzungen eine neuroprotektive Wirkung besitzt, die im Rahmen von Entzündung, Ischämie oder Hypoxie eintritt.<sup>139</sup> Der Einsatz von EPO bei EAE Mäusen bewirkt eine Milderung der Erkrankung. Als mögliche Erklärungen kommen eine verminderte Blut-Hirn-Schranken-Durchlässigkeit, die Reduktion von axonalen Schäden und eine verminderte Entzündungsinfiltration in Betracht.<sup>140</sup> Eine offene Phase II Studie beschreibt durch den Einsatz von EPO bei Patienten mit chronisch progressiver MS eine Verbesserung von klinischen und elektrophysiologischen Befunden (EDSS, Kognition, Feinmotorik etc.).<sup>141</sup> Im Rahmen dieser Studie traten kaum Nebenwirkung auf, die auf die EPO Therapie

zurückzuführen waren. Selten musste die Möglichkeit des Aderlasses, aufgrund eines zu hohen Hämatokrits, in Betracht gezogen werden.

Neben den bisher aufgelisteten, zur neuroprotektiven Therapie möglicherweise einsetzbaren Wirkstoffe, gibt es noch eine Reihe anderer Substanzen, denen neuroprotektive Effekte zugeschrieben werden. Die unterschiedlichen Wirkmechanismen sind jedoch meist unklar. Ein weiteres Problem stellt die erschwerte klinische Prüfung und Beurteilung von z.B. Effektivität der neuroprotektiven Substanzen im Gegensatz zur Prüfung der Immunmodulatoren dar. Von Vorteil wäre auch die Ermittlung jener MS Patienten, die von einer begleitenden neuroprotektiven Therapie profitieren würden.

### Remyelinisierung

Die für eine Remyelinisierung erforderliche Mechanismen wurden bereits im Rahmen der immunpathologischen Grundlagen beschrieben. Die Möglichkeit bereits verursachte Schäden wieder zu reparieren, ist eine verlockende Strategie für die Behandlung der MS. Die Remyelinisierung kann einerseits durch Stimulation endogener Reparaturmechanismen andererseits durch das Zuführen von exogenen remyelinisierungsfördernden Substanzen oder gar von Stammzellen erfolgen.

Bis heute ergaben diverse Untersuchungen zur Remyelinisierung keine positiven Ergebnisse.

## IV. Diskussion

Im Rahmen meiner Diplomarbeit soll ein Überblick über derzeitige Therapiestrategien zur Behandlung der Multiplen Sklerose gegeben werden. Im Kontext dieser aktuellen Therapieleitlinien werden auch die aktuellen Forschungsergebnisse zusammengefasst und diskutiert.

In den letzten Jahrzehnten wurden viele, wichtige Erkenntnisse in Bezug auf die Pathogenese der MS gewonnen. Die Darstellung unterschiedlicher histopathologischer Läsionsmuster im ZNS soll in Zukunft eine Stratifizierung der MS Patienten in die einzelnen Schädigungsmuster erlauben. Diese Subtypisierung und die unterschiedlichen MS Verlaufsformen spiegeln die Heterogenität dieser Erkrankung wider. Die Umsetzung erweist sich jedoch als schwierig, da momentan eine Hirnbiopsie notwendig ist, um Aussagen über Läsionsmuster treffen zu können. Für einen evidenzbasierten subtypenspezifischen Therapieansatz ist die Entwicklung verlässlicher MR Parameter kombiniert mit spezifischen serologischen Befunden unumgänglich.

Anhand der Multiplen Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG) und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) wurden die aktuellen Therapieleitlinien aufgearbeitet.

Die Behandlung von akuten Schüben mit einem Kortikosteroid entspricht nach wie vor höchster Evidenzklasse, eine immunmodulierende Therapie, wie z.B. mit einem monoklonalen Antikörper, hat keinen positiven Einfluss auf einen akuten Schub. Zur verlaufsmodifizierten Therapie werden bevorzugt Interferon  $\beta$  oder Glatirameracetat eingesetzt. Weiters konnte gezeigt werden, dass das Risiko der Konversion vom Clinical Isolated Syndrom zur Clinical Defining Multiple Sclerosis durch einen frühen Therapiebeginn mit Interferon und Glatirameracetat eindeutig reduziert wird. Zwar sind diese Substanzen in ihrer Wirkungsweise nicht vollständig geklärt, in zahlreichen Studien konnten jedoch Erfolge hinsichtlich Schubfrequenz, Anzahl schwerer Schübe und die Reduktion kernspintomographisch nachweisbarer Krankheitsaktivität erzielt werden. Sowohl Interferon  $\beta$  als auch Glatirameracetat werden im Allgemeinen gut vertragen. Von Vorteil ist, dass diese Medikamente mittlerweile gut untersucht und relativ

nebenwirkungsarm sind. Die meist tägliche Therapiezufuhr durch Selbstinjektion stellt jedoch ein großes Problem hinsichtlich Compliance dar und wird als häufiger Grund für ein Therapieabbrechen angegeben. Dazu kommt die tägliche Konfrontation mit der Krankheit die ebenfalls als unangenehm empfunden wird. Ein weiteres Compliance Problem stellt die Tatsache dar, dass mit diesen verlaufsmodifizierten Therapiestrategien MS nicht geheilt werden kann und ein Therapieerfolg für die Patienten oft schwierig zu beobachten ist. Mögliche Lösungsvorschläge werden im Rahmen der neuen Therapiestrategien erarbeitet. Die als Reservepräparat dienenden intravenösen Immunglobuline und das Immunsuppressivum Azathioprin werden bei Kontraindikationen für eine andere Verlaufstherapie eingesetzt. Bei Azathioprin ist mit schwereren Nebenwirkungen zu rechnen.

Die Möglichkeit im Rahmen einer Eskalationstherapie den monoklonalen Antikörper Natalizumab einzusetzen, hat die Therapie der MS revolutioniert. Natalizumab kann seit 2006 für die RRMS mit hoher Krankheitsaktivität eingesetzt werden. Zahlreiche Studien konnten positive Ergebnisse hinsichtlich Schubrate, Behinderungsprogression und MRT Parameter zeigen. Das Auftreten der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie unter der Kombinationstherapie von Natalizumab und Avonex galt jedoch als enormer Rückschlag. Die Möglichkeit des Auftretens dieser schwerwiegenden Nebenwirkung impliziert eine strenge Indikationsstellung. Der erst kurze Einsatz dieses Antikörpers macht eine Einschätzung hinsichtlich Risikoprofils und Langzeitwirkung schwierig. Auch ein möglicher Zusammenhang zwischen Natalizumabtherapie und dem Auftreten von Lymphomen ist unklar und muss diskutiert werden. Nie außer Acht gelassen werden darf, dass es sich bei der MS zwar um eine äußerst einschränkende Erkrankung handelt und oft mit schwerer Behinderung einhergeht, jedoch ist die MS eine Erkrankung mit einer äußerst geringen Mortalität. Diese ist dem erhöhten Risikoprofil einer Antikörpertherapie gegenüber zu stellen.

Mitoxantron und Cyclophosphamid stellen Reservepräparate der Eskalationstherapie dar und sind mit schweren Nebenwirkungen verbunden.

Der Wunsch nach ersichtlichen Therapieerfolgen, die bereits erwähnten Probleme bezüglich der Compliance und der Nebenwirkungen und der Versuch ein besseres Verständnis für die Pathogenese der MS zu entwickeln, haben zu einem intensiven Forschen nach neuen Therapiestrategien geführt. Die momentanen Therapeutika können die Schubrate zwar positiv beeinflussen, gegen die Progression der Erkrankung und gegen dauerhafte Behinderung sind sie jedoch nur äußerst eingeschränkt wirksam. Da die Pathogenese der progredienten MS Formen nach wie vor nur unvollständig geklärt ist, sind auch diese nicht zufriedenstellend therapierbar. Eine wichtige Anforderung an neue Therapiestrategien ist die Möglichkeit einer nebenwirkungsarmen oralen Therapie. Die orale Verfügbarkeit würde ein enormer Fortschritt für die Therapie und vor allem eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten bedeuten.

Der Entwicklung neuer Therapieansätze liegen verschiedene Strategien zugrunde. Fingolimod ist ein vielversprechender oral einzusetzender Wirkstoff, der sich bereits in der Phase III der Zulassungsstudie befindet. Durch Fingolimod wird das Auswandern von Lymphozyten verhindert, die dadurch entstehende Lymphopenie wird therapeutisch genützt. Die Studienergebnisse dieser gut verträglichen Substanz werden für 2010 erwartet. Die lymphotoxische Wirkung von Cladribin, einer ebenfalls oral einzusetzender Substanz, wird in Bezug auf eine mögliche Intervalltherapie im Rahmen von eine Phase III Studie getestet. Besonders hervorzuheben ist, dass dieses Medikament seit 15 Jahren verwendet wird und daher Aussagen über eine Langzeitwirkung möglich sind. Fumarat wird bereits zur Behandlung der Psoriasis vulgaris eingesetzt und bewirkt neben der T Zell Apoptose einen Shift von Th1 zu Th2. Ergebnisse der Phase III Studie werden ebenfalls erwartet. Die T Zell Depletion von Alemtuzumab erzielte zwar bemerkenswerte Effekte in Phase II Studien, jedoch traten schwerwiegende Nebenwirkungen auf. Von sechs Fällen der idiopathischen thrombozytopenischen Purpura verlief ein Fall tödlich. Alemtuzumab befindet sich derzeit in weiterer klinischer Testung, ist aber aufgrund dieser schwerwiegenden Nebenwirkungen als Wirkstoff mit hohem Risiko einzustufen. Teriflunomid hemmt die T und B Zell Proliferation und findet seinen Einsatz bereits zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis. Drei Phase III Studien dienen der Beurteilung der Wirksamkeit von Teriflunomid. Die Möglichkeit der Neuroprotektion ist ein ebenfalls

vielversprechender Ansatz zur Behandlung der MS. Der Zusammenhang zwischen Entzündung und Degeneration ist nicht vollständig geklärt, nur wenige Substanzen zeigen die gewünschten Effekte im Tiermodell oder in klinischen Untersuchungen.

Im Rahmen dieser Diplomarbeit hatte ich die Möglichkeit einen kleinen Einblick in das umfangreiche Krankheitsbild der Multiplen Sklerose zu erhalten. Das Erarbeiten von immunpathologischen Grundlagen diente mir als Basis zum Verständnis der unterschiedlichen Therapieansätze. Eine umfassende Literaturrecherche und die Bewertung von Studien ermöglichte mir die Darstellung von neuen Studienergebnissen im Kontext der aktuellen Therapieleitlinien.

## V. Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> Filippi M, Rocca MA, Arnold DL, Bakshi R, Barkhof F, De Stefano N, u. a. EFNS guidelines on the use of neuroimaging in the management of multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 2006 Apr;13(4):313-325.
- <sup>2</sup> Clanet M. Jean-Martin Charcot. 1825 to 1893. *Int MS J.* 2008 Juni;15(2):59-61.
- <sup>3</sup> Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 1998 Jan 29;338(5):278-285.
- <sup>4</sup> Masuhr KF, Neumann M. *Neurologie*. 6. Auflage, Georg Thieme Verlag 2007, ISBN 978-3-13-135946-9
- <sup>5</sup> Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology.* 1996 Apr;46(4):907-911.
- <sup>6</sup> Miller DH, Filippi M, Fazekas F, Frederiksen JL, Matthews PM, Montalban X, u. a. Role of magnetic resonance imaging within diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2004 Aug;56(2):273-278.
- <sup>7</sup> Tintoré M, Rovira A, Río J, Nos C, Grivé E, Sastre-Garriga J, u. a. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology.* 2003 Jan 14;60(1):27-30.
- <sup>8</sup> Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology.* 2003 Dez 9;61(11):1528-1532.
- <sup>9</sup> <http://www.dmsg.de/multiple-sklerose-news/index.php?w3pid=news&kategorie=forschung&kategorie2=uebersicht&anr=1192&cnr=31>, 9. Jänner 2010
- <sup>10</sup> Kalman B, Lublin F. The genetics of multiple sclerosis. A review. *Biomedecine & Pharmacotherapy.* 1999 9;53(8):358-370.
- <sup>11</sup> The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Risk Alleles for Multiple Sclerosis Identified by a Genomewide Study. *New England Journal of Medicine.* 2007 8;357(9):851-862.
- <sup>12</sup> Gale CR, Martyn CN. Migrant studies in multiple sclerosis. *Prog. Neurobiol.* 1995 Dez;47(4-5):425-448.
- <sup>13</sup> Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann. Neurol.* 2007 Apr;61(4):288-299.
- <sup>14</sup> <http://www.dgn.org/leitlinien-der-dgn-2008-167.html>, 9. Jänner 2010

- <sup>15</sup> Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung H, Kappos L, u. a. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann. Neurol.* 2005 Dez;58(6):840-846.
- <sup>16</sup> Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, u. a. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain.* 1997 Nov;120 ( Pt 11):2059-2069.
- <sup>17</sup> Korteweg T, Tintoré M, Uitdehaag B, Rovira A, Frederiksen J, Miller D, u. a. MRI criteria for dissemination in space in patients with clinically isolated syndromes: a multicentre follow-up study. *Lancet Neurol.* 2006 März;5(3):221-227.
- <sup>18</sup> Burkhardt H, Kalden JR. Animal models of autoimmune diseases. *Rheumatol. Int.* 1997;17(3):91-99.
- <sup>19</sup> Lassmann H. [Heterogeneity of Multiple Sclerosis Pathogenesis: Implications for Diagnosis and Therapy. *J Neurol Neurochir Psychiatr.*] 2003; 4(3): 11-5.
- <sup>20</sup> Hohlfeld R. Biotechnological agents for the immunotherapy of multiple sclerosis. Principles, problems and perspectives. *Brain.* 1997 Mai;120 ( Pt 5): 865-916.
- <sup>21</sup> Linker RA, Stadelmann C, Diem R, Bähr M, Brück W, Gold R. [Recent advances in pathogenesis and therapy of multiple sclerosis]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2005 Dez;73(12):715-727.
- <sup>22</sup> Patani R, Balaratnam M, Vora A, Reynolds R. Remyelination can be extensive in multiple sclerosis despite a long disease course. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2007 Juni;33(3):277-287.
- <sup>23</sup> Fancy SPJ, Kotter MR, Harrington EP, Huang JK, Zhao C, Rowitch DH, u. a. Overcoming remyelination failure in multiple sclerosis and other myelin disorders. *Exp Neurol* [Internet]. 2009 Dez 29 [zitiert 2010 Jan 9]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20044992>
- <sup>24</sup> Lassmann H, Brück W, Lucchinetti C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends in Molecular Medicine.* 2001 März;7(3):115-121.
- <sup>25</sup> Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, Bruck W, Gleich G, Ransohoff RM, u. a. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain.* 2002 Juli;125(Pt 7):1450-1461.
- <sup>26</sup> Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG), Rieckmann P. Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose. *Nervenarzt.* 2006 12;77(12):1506-1518.
- <sup>27</sup> Herold MJ, McPherson KG, Reichardt HM. Glucocorticoids in T cell apoptosis and function. *Cell. Mol. Life Sci.* 2005 11;63(1):60-72.
- <sup>28</sup> Grauer O, Offenhäusser M, Schmidt J, Toyka KV, Gold R. [Glucocorticosteroid therapy in optic neuritis and multiple sclerosis. Evidence from clinical studies and practical recommendations]. *Nervenarzt.* 2001 Aug;72(8):577-589.

- <sup>29</sup> Sellebjerg F, Frederiksen JL, Nielsen PM, Olesen J. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral, high-dose methylprednisolone in attacks of MS. *Neurology*. 1998 Aug;51(2):529-534.
- <sup>30</sup> Oliveri RL, Valentino P, Russo C, Sibilio G, Aguglia U, Bono F, u. a. Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS: a clinical and MRI study. *Neurology*. 1998 Juni;50(6):1833-1836.
- <sup>31</sup> Ruprecht K, Klinker E, Dintelmann T, Rieckmann P, Gold R. Plasma exchange for severe optic neuritis: treatment of 10 patients. *Neurology*. 2004 Sep 28;63(6):1081-1083.
- <sup>32</sup> Schmidt J, Metselaar JM, Wauben MHM, Toyka KV, Storm G, Gold R. Drug targeting by long-circulating liposomal glucocorticosteroids increases therapeutic efficacy in a model of multiple sclerosis. *Brain*. 2003 Aug;126(Pt 8):1895-1904.
- <sup>33</sup> Mäurer M, Gold R, Toyka KV, Rieckmann P. [Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis with recombinant interferon-beta preparations]. *Nervenarzt*. 2001 Feb;72(2):108-116.
- <sup>34</sup> Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Halper J, Likosky WH, Lublin FD, u. a. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology*. 2002 Jan 22;58(2):169-178.
- <sup>35</sup> Río J, Tintoré M, Nos C, Téllez N, Galán I, Montalban X. Interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis. An eight years experience in a specialist multiple sclerosis centre. *J. Neurol*. 2005 Juli;252(7):795-800.
- <sup>36</sup> Ford C. Long-term experience with current disease-modifying drugs in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2006 Nov 8;253(0):vi37-vi44.
- <sup>37</sup> <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/avonex/avonex.htm>, 9. Jänner 2010
- <sup>38</sup> <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/betaferon/betaferon.htm>, 9. Jänner 2010
- <sup>39</sup> <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/rebif/rebif.htm>, 9. Jänner 2010
- <sup>40</sup> Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, u. a. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2006 Okt 10;67(7):1242-1249.
- <sup>41</sup> Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung H, Miller DH, u. a. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet*. 2007 Aug 4;370(9585):389-397.

- <sup>42</sup> Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung H, Miller DH, u. a. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol.* 2009 Nov;8(11):987-997.
- <sup>43</sup> Pohl D, Waubant E, Banwell B, Chabas D, Chitnis T, Weinstock-Guttman B, u. a. Treatment of pediatric multiple sclerosis and variants. *Neurology.* 2007 Apr 17;68(16 Suppl 2):S54-65.
- <sup>44</sup> Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK, O'Connor P, u. a. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology.* 2002 Nov 26;59(10):1496-1506.
- <sup>45</sup> Panitch H, Goodin D, Francis G, Chang P, Coyle P, O'Connor P, u. a. Benefits of high-dose, high-frequency interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis are sustained to 16 months: final comparative results of the EVIDENCE trial. *J. Neurol. Sci.* 2005 Dez 15;239(1):67-74.
- <sup>46</sup> Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E, Ghezzi A, u. a. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet.* 2002 Apr 27;359(9316):1453-1460.
- <sup>47</sup> Koch-Henriksen N, Sørensen PS, Christensen T, Frederiksen J, Ravnborg M, Jensen K, u. a. A randomized study of two interferon-beta treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology.* 2006 Apr 11;66(7):1056-1060.
- <sup>48</sup> Langer-Gould A, Moses HH, Murray TJ. Strategies for managing the side effects of treatments for multiple sclerosis. *Neurology.* 2004 Dez 14;63(11 Suppl 5):S35-41.
- <sup>49</sup> Hoffmann LA, Kümpfel T, Heer I, Hohlfeld R. [Pregnancy and immunomodulatory therapy in multiple sclerosis patients]. *Nervenarzt.* 2006 Juni; 77(6):663-664, 666-668, 670.
- <sup>50</sup> Ruggieri RM, Settipani N, Viviano L, Attanasio M, Giglia L, Almasio P, u. a. Long-term interferon-beta treatment for multiple sclerosis. *Neurol. Sci.* 2003 Dez; 24(5):361-364.
- <sup>51</sup> Sorensen P, Ross C, Clemmesen K, Bendtzen K, Frederiksen J, Jensen K, u. a. Clinical importance of neutralising antibodies against interferon beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *The Lancet.* 2003 10;362(9391): 1184-1191.
- <sup>52</sup> Bertolotto A. Neutralizing antibodies to interferon beta: implications for the management of multiple sclerosis. *Curr. Opin. Neurol.* 2004 Juni;17(3):241-246.
- <sup>53</sup> Sorensen PS, Koch-Henriksen N, Ross C, Clemmesen KM, Bendtzen K. Appearance and disappearance of neutralizing antibodies during interferon-beta therapy. *Neurology.* 2005 Juli 12;65(1):33-39.

- 
- <sup>54</sup> Hemmer B, Stüve O, Kieseier B, Schellekens H, Hartung H. Immune response to immunotherapy: the role of neutralising antibodies to interferon beta in the treatment of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2005 Juli;4(7):403-412.
- <sup>55</sup> Farina C, Weber MS, Meinl E, Wekerle H, Hohlfeld R. Glatiramer acetate in multiple sclerosis: update on potential mechanisms of action. *Lancet Neurol.* 2005 Sep;4(9):567-575.
- <sup>56</sup> Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, u. a. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology.* 1995 Juli;45(7):1268-1276.
- <sup>57</sup> Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, u. a. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology.* 1998 März;50(3):701-708.
- <sup>58</sup> Kieseier BC, Wiendl H, Leussink VI, Stüve O. Immunomodulatory treatment strategies in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2008 Dez;255 Suppl 6:15-21.
- <sup>59</sup> Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, u. a. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2009 11;374(9700):1503-1511.
- <sup>60</sup> Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, Coyle PK, Ford C, Johnson K, u. a. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Neurol.* 2007 Jan;61(1):14-24.
- <sup>61</sup> Cohen JA, Rovaris M, Goodman AD, Ladkani D, Wynn D, Filippi M. Randomized, double-blind, dose-comparison study of glatiramer acetate in relapsing-remitting MS. *Neurology.* 2007 März 20;68(12):939-944.
- <sup>62</sup> Vallittu AM, Peltoniemi J, Elovaara I, Kuusisto H, Färkkilä M, Multanen J, u. a. The efficacy of glatiramer acetate in beta-interferon-intolerant MS patients. *Acta Neurol. Scand.* 2005 Okt;112(4):234-237.
- <sup>63</sup> Filippi M, Wolinsky JS, Comi G. Effects of oral glatiramer acetate on clinical and MRI-monitored disease activity in patients with relapsing multiple sclerosis: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Neurol.* 2006 März;5(3):213-220.
- <sup>64</sup> Strasser-Fuchs S. Immuntherapie der Multiplen Sklerose. Stellenwert monoklonaler Antikörper. 1. Auflage- Bremen: UNI- MED Verlag AG, 2007. ISBN 978-3-89599-930-7.
- <sup>65</sup> Fazekas F, Deisenhammer F, Strasserfuchs S, Nahler G, Mamoli B. Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *The Lancet.* 1997 3;349(9052):589-593.

- <sup>66</sup> Fazekas F, Lublin FD, Li D, Freedman MS, Hartung HP, Rieckmann P, u. a. Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: a dose-finding trial. *Neurology*. 2008 Juli 22;71(4):265-271.
- <sup>67</sup> Hommes O, Sorensen P, Fazekas F, Enriquez M, Koelmel H, Fernandez O, u. a. Intravenous immunoglobulin in secondary progressive multiple sclerosis: randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2004 10;364(9440):1149-1156.
- <sup>68</sup> Hoffmann LA, Kümpfel T, Heer I, Hohlfeld R. [Pregnancy and immunomodulatory therapy in multiple sclerosis patients]. *Nervenarzt*. 2006 Juni; 77(6):663-664, 666-668, 670.
- <sup>69</sup> Palace J, Rothwell P. New treatments and azathioprine in multiple sclerosis. *The Lancet*. 1997 7;350(9073):261-261.
- <sup>70</sup> <http://www.dmsg.de/multiple-sklerose-news/index.php?kategorie=therapien&anr=102>, 9. Jänner 2010
- <sup>71</sup> Gold R, Hartung H, Hohlfeld R. [Monoclonal antibodies improve therapy of relapsing multiple sclerosis. Molecular basis and clinical results of anti-VLA4 (natalizumab) therapy]. *Dtsch. Med. Wochenschr*. 2006 Jan 5;131(1-2):31-34.
- <sup>72</sup> Yednock TA, Cannon C, Fritz LC, Sanchez-Madrid F, Steinman L, Karin N. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against alpha 4 beta 1 integrin. *Nature*. 1992 März 5;356(6364):63-66.
- <sup>73</sup> Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, u. a. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med*. 2006 März 2;354(9):899-910.
- <sup>74</sup> Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue E, u. a. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med*. 2006 März 2;354(9):911-923.
- <sup>75</sup> Ransohoff RM. Natalizumab and PML. *Nat. Neurosci*. 2005 Okt;8(10):1275.
- <sup>76</sup> Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, Fahle G, Fischer S, Hou J, u. a. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N. Engl. J. Med*. 2006 März 2;354(9):924-933.
- <sup>77</sup> <http://www.amsel.de/multiple-sklerose-news/index.php?kategorie=medizin&anr=3445>, 11. Jänner 2010
- <sup>78</sup> <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/tysabri/tysabri.htm>, 11. Jänner 2010
- <sup>79</sup> Gold R, Jawad A, Miller DH, Henderson DC, Fassas A, Fierz W, u. a. Expert opinion: guidelines for the use of natalizumab in multiple sclerosis patients previously treated with immunomodulating therapies. *J. Neuroimmunol*. 2007 Juli; 187(1-2):156-158.

- 
- <sup>80</sup> Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C, Galetta SL, Havrdova E, Hutchinson M, u. a. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies: Results from AFFIRM and SENTINEL. *Neurology*. 2007 10;69(14):1391-1403.
- <sup>81</sup> O'Connor PW, Goodman A, Willmer-Hulme AJ, Libonati MA, Metz L, Murray RS, u. a. Randomized multicenter trial of natalizumab in acute MS relapses: clinical and MRI effects. *Neurology*. 2004 Juni 8;62(11):2038-2043.
- <sup>82</sup> Schweikert A, Kremer M, Ringel F, Liebig T, Duyster J, Stüve O, u. a. Primary central nervous system lymphoma in a patient treated with natalizumab. *Ann Neurol*. 2009 9;66(3):403-406.
- <sup>83</sup> Chan A, Weilbach FX, Toyka KV, Gold R. Mitoxantrone induces cell death in peripheral blood leucocytes of multiple sclerosis patients. *Clin. Exp. Immunol*. 2005 Jan;139(1):152-158.
- <sup>84</sup> Morrissey SP, Le Page E, Edan G. Mitoxantrone in the treatment of multiple sclerosis. *Int MS J*. 2005 Nov;12(3):74-87.
- <sup>85</sup> Ghalie RG, Edan G, Laurent M, Mauch E, Eisenman S, Hartung HP, u. a. Cardiac adverse effects associated with mitoxantrone (Novantrone) therapy in patients with MS. *Neurology*. 2002 Sep 24;59(6):909-913.
- <sup>86</sup> Weiner HL, Mackin GA, Orav EJ, Hafler DA, Dawson DM, LaPierre Y, u. a. Intermittent cyclophosphamide pulse therapy in progressive multiple sclerosis: final report of the Northeast Cooperative Multiple Sclerosis Treatment Group. *Neurology*. 1993 Mai;43(5):910-918.
- <sup>87</sup> Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG), Rieckmann P. Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose. *Nervenarzt*. 2006 12;77(12):1506-1518.
- <sup>88</sup> Polman CH, Reingold SC, Edan G. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005 Dec;58(6):840-846.
- <sup>89</sup> Hohlfeld R, Wekerle H. Autoimmune concepts of multiple sclerosis as a basis for selective immunotherapy: from pipe dreams to (therapeutic) pipelines. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2004 Okt 5;101 Suppl 2:14599-14606.
- <sup>90</sup> Rice GPA, Hartung H, Calabresi PA. Anti-alpha4 integrin therapy for multiple sclerosis: mechanisms and rationale. *Neurology*. 2005 Apr 26;64(8):1336-1342.
- <sup>91</sup> Ulbrich H, Eriksson EE, Lindbom L. Leukocyte and endothelial cell adhesion molecules as targets for therapeutic interventions in inflammatory disease. *Trends Pharmacol. Sci.* 2003 Dez;24(12):640-647.
- <sup>92</sup> Goetzl EJ, Liao J, Huang M. Regulation of the roles of sphingosine 1-phosphate and its type 1 G protein-coupled receptor in T cell immunity and autoimmunity. *Biochim. Biophys. Acta*. 2008 Sep;1781(9):503-507.

- <sup>93</sup> Brinkmann V. FTY720 (fingolimod) in Multiple Sclerosis: therapeutic effects in the immune and the central nervous system. *Br. J. Pharmacol.* 2009 Nov;158(5): 1173-1182.
- <sup>94</sup> Pinschewer DD, Ochsenbein AF, Odermatt B, Brinkmann V, Hengartner H, Zinkernagel RM. FTY720 immunosuppression impairs effector T cell peripheral homing without affecting induction, expansion, and memory. *J. Immunol.* 2000 Juni 1;164(11):5761-5770.
- <sup>95</sup> Sawicka E, Dubois G, Jarai G, Edwards M, Thomas M, Nicholls A, u. a. The sphingosine 1-phosphate receptor agonist FTY720 differentially affects the sequestration of CD4+/CD25+ T-regulatory cells and enhances their functional activity. *J. Immunol.* 2005 Dez 15;175(12):7973-7980.
- <sup>96</sup> Schluns KS, Lefrançois L. Cytokine control of memory T-cell development and survival. *Nat. Rev. Immunol.* 2003 Apr;3(4):269-279.
- <sup>97</sup> Hemmer B, Hartung H. Toward the development of rational therapies in multiple sclerosis: what is on the horizon? *Ann. Neurol.* 2007 Okt;62(4):314-326.
- <sup>98</sup> Singer II, Tian M, Wickham LA, Lin J, Matheravidathu SS, Forrest MJ, u. a. Sphingosine-1-phosphate agonists increase macrophage homing, lymphocyte contacts, and endothelial junctional complex formation in murine lymph nodes. *J. Immunol.* 2005 Dez 1;175(11):7151-7161.
- <sup>99</sup> Dev KK, Mullershausen F, Mattes H, Kuhn RR, Bilbe G, Hoyer D, u. a. Brain sphingosine-1-phosphate receptors: implication for FTY720 in the treatment of multiple sclerosis. *Pharmacol. Ther.* 2008 Jan;117(1):77-93.
- <sup>100</sup> Miron VE, Jung CG, Kim HJ, Kennedy TE, Soliven B, Antel JP. FTY720 modulates human oligodendrocyte progenitor process extension and survival. *Ann. Neurol.* 2008 Jan;63(1):61-71.
- <sup>101</sup> Klatt J, Hartung H, Hohlfeld R. [FTY720 (Fingolimod) as a new therapeutic option for multiple sclerosis]. *Nervenarzt.* 2007 Okt;78(10):1200-1208.
- <sup>102</sup> Tedesco-Silva H, Mourad G, Kahan BD, Boira JG, Weimar W, Mulgaonkar S, u. a. FTY720, a novel immunomodulator: efficacy and safety results from the first phase 2A study in de novo renal transplantation. *Transplantation.* 2005 Juni 15;79(11):1553-1560.
- <sup>103</sup> Kappos L, Antel J, Comi G, Montalban X, O'Connor P, Polman CH, u. a. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2006 Sep 14;355(11):1124-1140.
- <sup>104</sup> <http://www.nationalmssociety.org/research/research-news/news-detail/index.aspx?nid=2154>, 11. Jänner 2010
- <sup>105</sup> Kopadze T, Döbert M, Leussink VI, Dehmel T, Kieseier BC. Cladribine impedes in vitro migration of mononuclear cells: a possible implication for treating multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 2009 März;16(3):409-412.

- <sup>106</sup> Hartung H, Aktas O, Kieseier B, Comi G. Development of oral cladribine for the treatment of multiple sclerosis. *J. Neurol* [Internet]. 2009 Nov 18 [zitiert 2010 Jan 12]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19921304>
- <sup>107</sup> von Rohr A, Schmitz SH, Tichelli A, Hess U, Piguet D, Wernli M, u. a. Treatment of hairy cell leukemia with cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) by subcutaneous bolus injection: a phase II study. *Ann. Oncol.* 2002 Okt;13(10):1641-1649.
- <sup>108</sup> Rice GP, Filippi M, Comi G. Cladribine and progressive MS: clinical and MRI outcomes of a multicenter controlled trial. Cladribine MRI Study Group. *Neurology.* 2000 März 14;54(5):1145-1155.
- <sup>109</sup> Beutler E, Sipe JC, Romine JS, Koziol JA, McMillan R, Zyroff J. The treatment of chronic progressive multiple sclerosis with cladribine. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1996 Feb 20;93(4):1716-1720.
- <sup>110</sup> <http://www.nationalmssociety.org/news/news-detail/index.aspx?nid=650>, 13. Jänner 2010
- <sup>111</sup> Promising outcomes from Phase III CLARITY study for the treatment of multiple sclerosis announced. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2009 Juni;9(3):198.
- <sup>112</sup> [www.merckserono.net/corp.merckserono/en/images/20080918\\_en\\_tcm112\\_21562.pdf](http://www.merckserono.net/corp.merckserono/en/images/20080918_en_tcm112_21562.pdf), 13. Jänner 2010
- <sup>113</sup> Mrowietz U, Christophers E, Altmeyer P. Treatment of severe psoriasis with fumaric acid esters: scientific background and guidelines for therapeutic use. The German Fumaric Acid Ester Consensus Conference. *Br. J. Dermatol.* 1999 Sep; 141(3):424-429.
- <sup>114</sup> Treumer F, Zhu K, Gläser R, Mrowietz U. Dimethylfumarate is a potent inducer of apoptosis in human T cells. *J. Invest. Dermatol.* 2003 Dez;121(6):1383-1388.
- <sup>115</sup> de Jong R, Bezemer AC, Zomerdijsk TP, van de Pouw-Kraan T, Ottenhoff TH, Nibbering PH. Selective stimulation of T helper 2 cytokine responses by the anti-psoriasis agent monomethylfumarate. *Eur. J. Immunol.* 1996 Sep;26(9):2067-2074.
- <sup>116</sup> Litjens NHR, Rademaker M, Ravensbergen B, Rea D, van der Plas MJA, Thio B, u. a. Monomethylfumarate affects polarization of monocyte-derived dendritic cells resulting in down-regulated Th1 lymphocyte responses. *Eur. J. Immunol.* 2004 Feb;34(2):565-575.
- <sup>117</sup> Bureau F, Vanderplasschen A, Jaspar F, Minner F, Pastoret P, Merville M, u. a. Constitutive nuclear factor-kappaB activity preserves homeostasis of quiescent mature lymphocytes and granulocytes by controlling the expression of distinct Bcl-2 family proteins. *Blood.* 2002 Mai 15;99(10):3683-3691.

- <sup>118</sup> Lehmann JCU, Listopad JJ, Rentzsch CU, Igney FH, von Bonin A, Hennekes HH, u. a. Dimethylfumarate induces immunosuppression via glutathione depletion and subsequent induction of heme oxygenase 1. *J. Invest. Dermatol.* 2007 Apr; 127(4):835-845.
- <sup>119</sup> Buntinx M, Moreels M, Vandenabeele F, Lambrechts I, Raus J, Steels P, u. a. Cytokine-induced cell death in human oligodendroglial cell lines: I. Synergistic effects of IFN-gamma and TNF-alpha on apoptosis. *J. Neurosci. Res.* 2004 Juni 15;76(6):834-845.
- <sup>120</sup> Schilling S, Goelz S, Linker R, Luehder F, Gold R. Fumaric acid esters are effective in chronic experimental autoimmune encephalomyelitis and suppress macrophage infiltration. *Clin. Exp. Immunol.* 2006 Juli;145(1):101-107.
- <sup>121</sup> Schimrigk S, Brune N, Hellwig K, Lukas C, Bellenberg B, Rieks M, u. a. Oral fumaric acid esters for the treatment of active multiple sclerosis: an open-label, baseline-controlled pilot study. *Eur. J. Neurol.* 2006 Juni;13(6):604-610.
- <sup>122</sup> Kappos L, Gold R, Miller DH, Macmanus DG, Havrdova E, Limmroth V, u. a. 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 Okt 25;372(9648):1463-1472.
- <sup>123</sup> Rieckmann L, Clark M, Waldmann H, Winter G. Reshaping human antibodies for therapy. *Nature.* 1988 März 24;332(6162):323-327.
- <sup>124</sup> Zent CS, Call TG, Shanafelt TD, Tschumper RC, Jelinek DF, Bowen DA, u. a. Early treatment of high-risk chronic lymphocytic leukemia with alemtuzumab and rituximab. *Cancer.* 2008 Okt 15;113(8):2110-2118.
- <sup>125</sup> Coles AJ, Cox A, Le Page E, Jones J, Trip SA, Deans J, u. a. The window of therapeutic opportunity in multiple sclerosis: evidence from monoclonal antibody therapy. *J. Neurol.* 2006 Jan;253(1):98-108.
- <sup>126</sup> Moreau T, Coles A, Wing M, Isaacs J, Hale G, Waldmann H, u. a. Transient increase in symptoms associated with cytokine release in patients with multiple sclerosis. *Brain.* 1996 Feb;119 ( Pt 1):225-237.
- <sup>127</sup> Coles AJ, Compston DAS, Selmaj KW, Lake SL, Moran S, Margolin DH, u. a. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2008 Okt 23;359(17):1786-1801.
- <sup>128</sup> Losseff NA, Wang L, Lai HM, Yoo DS, Gawne-Cain ML, McDonald WI, u. a. Progressive cerebral atrophy in multiple sclerosis. A serial MRI study. *Brain.* 1996 Dez;119 ( Pt 6):2009-2019.
- <sup>129</sup> Gilquin J, Viard JP, Jubault V, Sert C, Kazatchkine MD. Delayed occurrence of Graves' disease after immune restoration with HAART. Highly active antiretroviral therapy. *Lancet.* 1998 Dez 12;352(9144):1907-1908.
- <sup>130</sup> Broadley SA, Deans J, Sawcer SJ, Clayton D, Compston DA. Autoimmune disease in first-degree relatives of patients with multiple sclerosis. A UK survey. *Brain.* 2000 Juni;123 ( Pt 6):1102-1111.

- <sup>131</sup> Korn T, Magnus T, Toyka K, Jung S. Modulation of effector cell functions in experimental autoimmune encephalomyelitis by leflunomide--mechanisms independent of pyrimidine depletion. *J. Leukoc. Biol.* 2004 Nov;76(5):950-960.
- <sup>132</sup> Tallantyre E, Evangelou N, Constantinescu CS. Spotlight on teriflunomide. *Int MS J.* 2008 Juni;15(2):62-68.
- <sup>133</sup> O'Connor PW, Li D, Freedman MS, Bar-Or A, Rice GPA, Confavreux C, u. a. A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology.* 2006 März 28;66(6):894-900.
- <sup>134</sup> Hauser SL, Oksenberg JR. The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. *Neuron.* 2006 Okt 5;52(1):61-76.
- <sup>135</sup> Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M, u. a. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain.* 2009 Mai 1;132(5):1175-1189.
- <sup>136</sup> Bechtold DA, Miller SJ, Dawson AC, Sun Y, Kapoor R, Berry D, u. a. Axonal protection achieved in a model of multiple sclerosis using lamotrigine. *J. Neurol.* 2006 Dez;253(12):1542-1551.
- <sup>137</sup> Popovic N, Schubart A, Goetz BD, Zhang S, Linington C, Duncan ID. Inhibition of autoimmune encephalomyelitis by a tetracycline. *Ann. Neurol.* 2002 Feb;51(2):215-223.
- <sup>138</sup> Metz LM, Zhang Y, Yeung M, Patry DG, Bell RB, Stoian CA, u. a. Minocycline reduces gadolinium-enhancing magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2004 Mai;55(5):756.
- <sup>139</sup> Genc S, Koroglu TF, Genc K. Erythropoietin and the nervous system. *Brain Res.* 2004 März 12;1000(1-2):19-31.
- <sup>140</sup> Li W, Maeda Y, Yuan RR, Elkabes S, Cook S, Dowling P. Beneficial effect of erythropoietin on experimental allergic encephalomyelitis. *Ann. Neurol.* 2004 Dez; 56(6):767-777.
- <sup>141</sup> Ehrenreich H, Fischer B, Norra C, Schellenberger F, Stender N, Stiefel M, u. a. Exploring recombinant human erythropoietin in chronic progressive multiple sclerosis. *Brain.* 2007 Okt;130(Pt 10):2577-2588.