

Diplomarbeit

Aktuelle medikamentöse Therapien der Multiplen Sklerose - eine Übersicht über die bestehende Literatur

eingereicht von

Christoph Paul Schabl

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ.- Prof. i. R. Mag. pharm. Dr. phil. Eckhard Beubler

und

Ao. Univ. Prof. Dr. phil. Dr. h. c. Irmgard Lippe

Graz, am 05.05.2022

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.

Graz, am 05.05.2022

Christoph Paul Schabl eh.

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei Univ. Prof. i. R. Mag. pharm. Dr. phil. Eckhard Beubler und Ao. Univ. Prof. Dr. phil. Dr. h. c. Irmgard Lippe für die gewissenhafte Betreuung dieser Arbeit, die Hilfe bei der Themenwahl sowie die Korrektur und Unterstützung bedanken.

Darüber hinaus gilt mein Dank meiner Lebenspartnerin, die mich in jeder Lebenslage unterstützt und auch jenen Mitstudent*innen und Freund*innen, die die letzten sechs Jahre zu einer so unvergesslichen Zeit gemacht haben.

Zu guter Letzt bedanke ich mich von Herzen bei meinen Eltern, die mir das Medizinstudium und noch so vieles mehr ermöglicht haben.

Vielen Dank!

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	3
Inhaltsverzeichnis	4
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
Zusammenfassung	9
1 Einleitung	11
2 Multiple Sklerose	12
2.1 Arten	12
2.2 Epidemiologie	13
2.3 Diagnosekriterien	13
2.4 Ätiologie	14
2.5 Symptomatik und Krankheitsverlauf	17
3 Therapeutische Möglichkeiten	17
3.1 Allgemein	17
3.2 Therapie der akuten Exazerbation	18
3.2.1 Hochdosierter Glucocorticoid-Stoß	18
3.2.2 Plasmapherese/ Immunadsorption	20
3.3 Immunmodulatoren	21
3.3.1 Kategorie 1: Milde bis moderate schubförmige MS & KIS	23
3.3.1.1 Interferon-β	23
3.3.1.2 Glatirameracetat	25
3.3.1.3 Dimethylfumarat	27
3.3.1.4 Teriflunomid	28
3.3.2 Kategorie 2: Milde und moderate schubförmige MS mit anhaltender Krankheitsaktivität oder ungünstigen Prognosefaktoren	30
3.3.2.1 Fingolimod	30
3.3.2.2 Siponimod	32
3.3.2.3 Ozanimod	32
3.3.2.4 Ponesimod	33
3.3.2.5 Cladribin	34
3.3.3 Kategorie 3: Hochaktive Verläufe und anhaltende Krankheitsaktivität	36
3.3.3.1 Natalizumab	36
3.3.3.2 Alemtuzumab	37

3.3.3.3	Ocrelizumab	39
3.3.3.4	Ofatumumab.....	41
3.3.3.5	Rituximab	42
3.3.3.6	Mitoxantron.....	43
4	Methodik	46
5	Resultate.....	47
6	Diskussion	52
7	Conclusio.....	54
8	Literaturverzeichnis.....	55

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung A1: McDonald Kriterien 2017 übernommen aus [8]14

Abbildung A2: Therapiealgorithmus bei Ersteinstellung/Eskalation modifiziert
nach [24]22

Tabelle T1: Überblick der wahrscheinlichen Wirkungsweisen und Signalwege
zugelassener MS-Immumodulatoren modifiziert nach [37]44, 45

Tabelle T2: Überblick und Vergleich der individuellen Wirksamkeit
immunmodulierender Therapien in Anlehnung an [37]48, 49

Tabelle T3: Überblick der häufigsten typischen Nebenwirkungen in Anlehnung an
[37]50, 51

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropic hormone
ALT	Alanin Aminotransferase
ALE	Alemtuzumab
ARR	Annualized relapse rate
ADCC	Antibody-dependent cellular cytotoxicity
APC	Antigen präsentierende Zellen
AZA	Azathioprine
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CLA	Cladribine
CDC	Complement-dependent cytotoxicity
DHODH	Dihydroorotate dehydrogenase
DMF	Dimethylfumarat
DMT	Disease modifying therapy
DIS	Dissemination in space
DIT	Dissemination in time
EBV	Epstein-Barr-Virus
EMA	European Medicines Agency Experimentellen autoimmunen
EAE	Enzephalomyelitis
FG	Fingolimod
FoxP3	Forkhead box P3
Gd	Gadolinium
GI	Gastrointestinal
GA	Glatirameracetat
IA	Immunadsorption
IgG	Immunglobulin G
IFN	Interferon
IFNAR	Interferonrezeptoren
IL	Interleukin
I.M.	Intramuskulär
I.V.	Intravenös
JAK/STAT	Janus kinases/Signal transducers and activators of transcription
JVC	John Cunningham Virus
KIS	Klinisch isoliertes Syndrom
CI	Konfidenzintervall
LAQ	Laquinimod
OKB	Liquorspezifische oligoklonale Banden

MRT	Magnetresonanztomographie
MHC	Major histocompatibility complex
MIU	Million international units
MTX	Mitoxantron
MX	Mitoxatrin
mAb	Monoklonaler Antikörper
MS	Multiple Sklerose
MBP	Myelin Basic Protein
NAT	Natalizumab
NK	Natürliche Killerzellen
NF-xB	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
Nrf	Nuclear factor-erythroid factor 2-related factor
OCRE	Ocrelizumab
OR	Odds Ratio
OFA	Ofatumumab
P.O.	Oral
OZAN	Ozanimod
PAT.	Patient
PE	Plasmapherese
PPMS	Primär progressive Multiple Sklerose
PML	Progressive multifocal leukoencephalopathy
PPL	Proteolipid Protein
RRMS	Schubförmig remittierende Multiple Sklerose
SPMS	Sekundär progressive Multiple Sklerose
S1P	Sphingosin-1-Phosphat
S1PR	Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor
S.C.	Subcutan
Treg	T regulatorische Zellen
TFM	Teriflunomide
TH	T-Helfer Zellen
TNF	Tumornekrose Faktor
Th2	Typ-2-T-Helferzellen
VCAM-1	Vascular cell adhesion protein 1
VS.	Versus
ZNS	Zentrales Nervensystem

Zusammenfassung

Hintergrund: Multiple Sklerose (MS) ist die weltweit am meisten verbreitete, chronisch entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems. Das Spektrum der aktuellen Therapieoptionen wuchs besonders in den letzten 20 Jahren stark an. Diese Arbeit soll einen Überblick über die bestehende Literatur verschaffen und die verfügbaren medikamentösen Therapien anhand ihrer Wirksamkeit und Sicherheit bei Patient*innen mit schubförmig remittierender MS vergleichen.

Methodik: Es wurden eine umfassende Literaturrecherche und anschließende Evaluation relevanter Publikationen zur medikamentösen Therapie der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose durchgeführt. Die Grundlage bildeten sowohl klinische Phase-III-Studien aller zugelassenen immunmodulierenden Therapeutika als auch jener zur Behandlung eines akuten Schubs. Als Quellen wurden Publikationen der Datenbanken MEDLINE, Embase und des Cochrane Central Register of Controlled Trials herangezogen.

Resultate: Die Glukokortikoid-Stoßtherapie im akuten Schub reduziert im Vergleich zum Placebo das Risiko einer fehlenden Remission innerhalb von 5 Wochen signifikant ([OR] 0.37, 95% CI 0.24-0.57). Heterogene Studiendaten lassen allerdings keinen Rückschluss auf einen signifikanten langfristigen Effekt auf die Behinderungsprogression oder Prävention neuer Schübe zu. Alle untersuchten Immunmodulatoren zeigten ein akzeptables Nebenwirkungsprofil und eine überlegene Wirksamkeit gegenüber der Vergleichsgruppe. Unter placebokontrollierten Studien betrug die Reduktion der durchschnittlichen jährlichen Schubrate hierbei zwischen 27% (Low IFN- β -1a) und 68% (Natalizumab). Unter Ocrelizumab, Ofatumumab und Dimethylfumarat ließ sich die erfolgreichste Reduktion aktiver Gadolinium-aufnehmender (>90%) sowie neuer T2 gewichteter (>80%) MRT Läsionen beobachten.

Interpretation: Während sich die Behandlungsoptionen im akuten Schub weiterhin vor allem auf die Glukokortikoid-Stoßtherapie sowie Plasmapherese und Immunadsorption beschränken, wächst das Feld der immunmodulierenden Therapeutika stetig. Die erhobenen Daten implizieren im Vergleich bei akzeptabler Verträglichkeit eine überlegene Wirksamkeit von Alemtuzumab, Ofatumumab, Natalizumab gefolgt von Fingolimod und Cladribin. Interferon- β -1a/b,

Glatirameracetat zeigten die geringsten Vorteile. Weitere Studien sind erforderlich, um die Langzeitwirkung der Therapeutika zu erforschen.

Abstract

Background: Multiple sclerosis is the most widespread chronic inflammatory disease of the central nervous system worldwide. The spectrum of current therapeutic options has grown considerably, especially in the last 20 years. This paper aims to provide an overview of the existing literature and to compare the available drug therapies in patients with relapsing-remitting MS according to their efficacy and safety.

Methodology: A comprehensive literature search was performed and relevant publications on drug therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis were analyzed. The basis was formed by clinical phase III studies of all approved disease modifying therapies (DMTs) as well as those for treatment in acute relapses. Publications in the databases MEDLINE, Embase, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials were used as sources.

Results: Glucocorticoid shock therapy in acute relapse significantly reduces the risk of no remission within 5 weeks compared with placebo ([OR] 0.37, 95% CI 0.24-0.57). However, heterogeneous study data does not allow conclusions to be drawn about a significant long-term effect on disability progression or prevention of new relapses. All immunomodulators studied showed an acceptable side-effect profile and superior efficacy to the comparator group. In placebo-controlled trials, the reduction in mean annual relapse rate ranged from 27% (low IFN- β -1a) to 68% (Natalizumab). Ocrelizumab, Ofatumumab and Dimethyl fumarate were most successful in reducing active gadolinium uptake (>90%) and new T2-weighted (>80%) MRI lesions.

Interpretation: While the treatment options in acute relapses are still limited to glucocorticoid therapy, plasmapheresis and immunoadsorption, the field of immunomodulatory therapeutics is growing steadily. The data collected imply superior efficacy of alemtuzumab, ofatumumab, natalizumab, followed by fingolimod and cladribine in comparison with acceptable tolerability. Further studies are needed to explore the long-term efficacy of the therapeutics. Glatirameracetate and IFN- β -1a/b appeared to be the least favourable options.

1 Einleitung

Bei der Multiplen Sklerose (MS) handelt es sich um die weltweit am meisten verbreitete, chronisch entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems. Das Spektrum der aktuellen Therapiemöglichkeiten ist Gegenstand moderner Forschung und wuchs besonders in den letzten zehn Jahren stark an. Dabei steht aufgrund der Autoimmun-Komponente der Pathogenese besonders die Bandbreite immunmodulierender Therapien im Fokus. So sind in Europa aktuell mehr als 15 verschiedene dieser, auch Disease modifying therapies (DMT) genannter, Medikamente zugelassen. Über die jeweilige Hemmung der immunvermittelten Entzündungsreaktion im zentralen Nervensystem (ZNS) soll eine signifikante Verbesserung des klinischen und radiologischen Outcomes erzielt werden. Bei jeder Behandlung muss eine detaillierte Risiko/-Nutzen Evaluierung erfolgen, um entsprechend dem Krankheitsfortschritt und MS Typ die jeweils beste Therapieoption zu finden. Die große Vielfalt an DMTs, neue Forschungsergebnisse sowie zu beachtende Neben- und Langzeitwirkungen können das therapeutische Management allerdings sehr komplex gestalten. Diese Diplomarbeit soll durch das Zusammenfassen und den Vergleich der bisher bekannten Daten der individuellen Therapeutika eine Entscheidungshilfe für Neurolog*Innen im Sinne evidenzbasierter Medizin liefern.

2 Multiple Sklerose

Die Multiple Sklerose ist mit mehr als 2,5 Million Erkrankten die am weitesten verbreitete chronisch-entzündliche ZNS-Erkrankung. Autoimmunologische sowie degenerative Prozesse führen langfristig zur Schädigung der weißen und grauen Hirnmasse sowie des Hirnstammes und des Nervus opticus und dadurch zu zumeist progressiven neurologischen Ausfallserscheinungen. Diese äußern sich je nach Ausprägung und Lokalisation der betroffenen Areale in unterschiedlichen Symptomen. Die zu Grunde liegenden Pathomechanismen sind bis heute noch nicht gänzlich erforscht. Es lässt sich aber ein komplexes Zusammenspiel aus Auto-Inflammation, De- und Re-myelinisierung der Nervenzellen sowie primärer und sekundärer Neurodegeneration beobachten [1-5].

2.1 Arten

Es werden zwei Hauptausprägungen der MS unterschieden, die jeweils streng definierten Diagnosekriterien unterliegen. Jene sind einerseits die bei 85-90% der Betroffenen vorkommende, weitaus häufigere, schubförmig remittierende Multiple Sklerose (RRMS) und andererseits die primär progressive Multiple Sklerose (PPMS), welche nur etwa 10-15% der Fälle ausmacht. Während die RRMS charakteristisch in einzelnen Schüben verläuft, welche von kompletten und inkompletten Remissionen unterbrochen werden, kommt es bei der PPMS von Anfang an zur stetigen Behinderungsprogression. Vereinzelt Schübe können aber zusätzlich vorkommen. Im weiteren Krankheitsverlauf geht die RRMS allerdings beim Großteil der Betroffenen innerhalb von zehn Jahren in die sekundär progressive Form (SPMS) über [4, 6].

Darüber hinaus wird der Terminus des klinisch isolierten Syndroms (KIS) verwendet, um einen ersten Schub bei Betroffenen zu beschreiben, bei dem die Diagnose Multiple Sklerose, ohne vorliegende zeitliche Dissemination, noch nicht gestellt werden kann. Entzündliche Ereignisse, in denen weder die zeitliche noch räumliche Dissemination erfüllt wird, werden als Demyelinisierende Ereignisse unklarer Signifikanz bezeichnet. Als „Schub“ oder Exazerbation wird eine von den Betroffenen beklagte, neue oder reaktivierte Symptomatik gemeinsam mit dem objektiven Nachweis krankheitsspezifischer Veränderungen, die einer demyelinisierenden ZNS-Läsion entsprechen, bezeichnet. Dieser tritt

definitionsgemäß akut oder subakut auf, dauert zumindest 24 Stunden an und darf nicht im Zusammenhang mit einer Erhöhung der Körpertemperatur (=Uhthoff-Phänomen) durch eine Infektion oder Fieber stehen. Aufgrund des möglichen fluktuierenden Beginns und Verlaufs muss zumindest für einen Zeitraum von 30 Tagen eine Stabilisierung oder Remission erfolgen, um einen Schub von einem weiteren abzugrenzen zu können [7, 8].

2.2 Epidemiologie

Es sind weltweit über 2,5 Millionen Menschen von MS betroffen. Außerdem ist sie die häufigste neurologische Erkrankung unter jungen Erwachsenen. Der Krankheitsbeginn zeigt sich typischerweise im Alter von 20-40 Jahren mit einem Onset-Peak um das 25te-30te Lebensjahr. Während sich bei der PPMS eine ausgeglichene Geschlechterverteilung findet, fällt diese bei der weitaus häufigeren RRMS zu Ungunsten des weiblichen Geschlechts aus (1:2-3). Die Inzidenz in Europa ist mit 6-8 Fällen jährlich /100.000 Einwohner die weltweit Höchste, gefolgt von Nordamerikas und Australiens. Die Prävalenz beläuft sich auf etwa 150 Fälle/100.000 Einwohner. Das Erkrankungsrisiko für Verwandte ersten Grades liegt bei 2-4%, jenes monozygoter Zwillinge bei 30-50% [1, 3, 5, 6].

Die verschiedenen Ausprägungen sowie der heterogene Krankheitsverlauf sind durch die jeweiligen Phänotypen und externen Umwelteinflüsse nur teilweise erklärbar. Die moderne Forschung lässt aber vermuten, dass neben der Läsionslokalisation im ZNS vor allem die Personen-spezifische Aggressivität der Auto-Inflammation sowie die heterogene Regenerationsfähigkeit eine zentrale Rolle spielen [3].

2.3 Diagnosekriterien

Zur Diagnose der Multiplen Sklerose ist der Nachweis von zeitlich und räumlich disseminierten ZNS Läsionen und objektivierbarer klinischer Symptomatik notwendig. Sie stellt außerdem eine Ausschlussdiagnose dar. Die ursprünglichen McDonald Diagnosekriterien aus dem Jahr 2001 fanden weitläufig in Forschung und klinischem Alltag Verwendung, während die Diagnose davor vor allem entsprechend der Poser Kriterien gestellt wurde. Eine Re-evaluierung und Anpassung der McDonald Kriterien an den aktuellen Stand der Forschung erfolgte 2017 durch das International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. Seit

dieser Modifizierung kann der Nachweis oligoklonaler Banden den Magnetresonanztomographie-basierten Nachweis der Dissemination ersetzen. Die modifizierten McDonald Kriterien stellen bis heute den Goldstandard zur Bestätigung der Diagnose dar [8].

Diagnosekriterien der schubförmigen MS:

Zahl der Schübe	objektive Läsionen	zusätzliche erforderliche Kriterien
≥2	≥2	keine
≥2	1	DIS: weiterer Schub mit objektiver Läsion oder DIS-MRT ¹
1	≥2	DIT: weiterer Schub oder DIT-MRT ² oder OKB
1	1	DIS und DIT

DIS; räumliche Dissemination ("dissemination in space")

DIT; zeitliche Dissemination ("dissemination in time")

OKB; liquorspezifische oligoklonale Banden

¹DIS-MRT: positiv bei zumindest 2 sichtbaren T2-hyperintense Läsionen in mindestens zwei von vier Arealen (spinal, infratentoriell, periventrikulär, kortikal/juxtakortikal)

²DIT-MRT: zeitgleicher Nachweis Kontrastmittel-aufnehmender und nicht -aufnehmender Läsionen oder eine neue T2-hyperintense Läsion in einem folgenden MRT

Abbildung A1 übernommen aus [8].

2.4 Ätiologie

Die Entstehung der Multiplen Sklerose ist noch nicht vollständig erforscht. Ein komplexer genetischer Hintergrund mit HLA-DR15 Haplotyp als zentralem intrinsischen Risikofaktor und über 100 weitere bekannter Risiko-Allele sowie eine Vielzahl äußerer Umwelteinflüsse tragen zur Pathogenese bei. Darüber hinaus werden Assoziationen zu Übergewicht, Rauchen, Viruserkrankungen, Mononukleose, der geographischen Lage, zu Sonnenexposition sowie einem niedrigem Vitamin D Spiegel beobachtet [1, 3, 9].

Es zeigt sich eine übermäßig ausgeprägte Aktivierung von Antigen-spezifischen CD4+ T-Lymphozyten und anderer Teile des Immunsystems, abhängig vom Stadium der Autoimmunreaktion. Nach aktuellem Stand der Forschung richten sich diese Immunzellen gegen Bestandteile der Myelinscheiden des ZNS, wie dem Myelin Basic Protein (MBP) und dem Proteolipid Protein (PPL) [1-3, 5, 10].

Die Lokalisation sowie der genaue initiale Aktivierungsmechanismus dieser T-Zellen, welche maßgeblich zur Auslösung der Immunantwort beitragen, sind trotz aller Bemühungen noch nicht vollständig erforscht. Die gut etablierte periphere Entstehungshypothese der entzündlichen Autoimmun-Pathogenese deutet auf die Autoaktivierung der Antigen-spezifischen CD4+ T-Lymphozyten in den peripheren Lymphknoten des Körpers hin. Dieses Erklärungsmodell wird besonders durch die beobachteten Gemeinsamkeiten mit der vergleichbaren Experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE) untermauert, bei der in Tierversuchen die künstliche Induktion der Krankheit durch die Immunisierung mit Myelin-Proteinen erzielt werden konnte. Auch diese Erkrankung charakterisiert sich durch eine, von aktivierten CD4+ T-Zell dominierte, autogene Entzündung. Entsprechende Modellversuche tragen bis heute maßgeblich zu unserer Vorstellung der Ätiopathogenese der MS sowie zur Grundlage neuer Untersuchungen bei [3, 11, 12].

Möglicherweise präsentieren Mikroben in der Haut, dem Darm und der Lunge die betreffenden Antigene und führen so zur T-Zell Differenzierung. Diverse extrinsische Einflussfaktoren wie Nikotin-Abusus, Ernährungsgewohnheiten und Sonneneinstrahlung, könnten durch ihren Einfluss auf eben dieses Mikrobiom zur MS-Entwicklung beitragen. Noch ungeklärt ist, ob Antigen-präsentierende Zellen (APC) aus dem ZNS die Möglichkeit haben die entsprechenden Myelin-Antigene in periphere Lymphknoten zu transportieren oder sich die Aktivierung der CD4+ T-Lymphozyten durch periphere, so genannte „Crossrecognition“ anderer Antigene beispielweise im Rahmen einer Virusinfektion erklären lässt [3, 9].

Diese Theorie zur T-Zell Aktivierung durch molekulare Mimikry ließ sich erstmals 1985 in Tierversuchen beobachten, bei denen die Induktion einer EAE auch durch die dem Myelin ähnlichen Aminosäuresequenzen des Hepatitis B Virus erzielt werden konnte. Die weitere Forschung zur Molekularen Mimikry und Kreuzerkennung verdeutlichte die unvollkommene Selektivität der T-Zellen gegenüber aktivierenden Antigenen und Autoantigenen. Damit besteht Grund zur Annahme, dass natürliche, virale oder bakterielle Infektionen über diese Mechanismen zur MS-Entstehung sowie zu Rückfällen beitragen könnten. In den letzten Jahren wurde diesbezüglich besonders die Rolle des Epstein-Barr-Virus untersucht, da zahlreiche epidemiologische Daten auf die Notwendigkeit einer

vorangegangenen EBV-Infektion für die Entwicklung der Multiplen Sklerose hinweisen [3, 13-19].

Das zentrale Nervensystem ist über die endotheliale Blut-Hirn- sowie die epitheliale Blut-Liquor-Schranke nur unter gewissen Voraussetzungen für Immunzellen erreichbar, welche somit als schützende Barrieren dienen. CD4+ T-Lymphozyten sind aber in der Lage diese durch komplexe Mechanismen zu überwinden, nachdem sie durch Kontakt mit dem entsprechenden Haupthistokompatibilitätskomplex II (MHC II) von Myeloid-Antigen präsentierenden Zellen (APC) aktiviert worden sind. Bei diesen APC handelt es sich im speziellen Fall vor allem um meningeale und perivaskuläre Makrophagen. Ob etwa eine vorherige periphere Aktivierung zur ZNS-Infiltration führt oder nicht, bleibt weiter ungeklärt [3, 18].

Die darauffolgende Sezernierung proinflammatorischer Zytokine der T-Lymphozyten führt aber zum Fortschritt der Entzündungsentwicklung sowie zur Aktivierung von Endothelzellen. Diese begünstigen wiederum die Migration neuer proinflammatorischer Immunzellen wie Makrophagen, CD8+ T-Zellen und B-Lymphozyten [18].

Die Entstehung der darauffolgenden ZNS-Läsion ist gekennzeichnet durch die perivenöse und parenchymale Infiltration aktivierter zytotoxischer CD4+ und CD8+-T-Lymphozyten, schaumzelliger Makrophagen, Mikroglia und einiger B-Lymphozyten, die sich gemeinsam mit Antikörpern und Komplementfaktoren gegen die neuronalen Strukturen richten. Diese Immunzellen setzen durch ihre Reaktion nach Infiltration unter anderem neurotoxische Chemokine, Cytokine sowie Sauerstoff- und Stickstoffradikale frei. Der Myelinabbau durch Markophagen lässt sich durch den Nachweis der Abbauprodukte in ihrem Inneren bestätigen, wodurch sich zusätzlich die zeitliche Entstehung der Läsion einordnen lässt. Auch nach der akuten Entzündungsreaktion persistiert der Gewebsdefekt in Form der Demyelinisierung, ZNS Atrophie, axonalen Schädigung und Astrogliose. Durch den anhaltenden kumulativen Effekt der Entzündungen, im Wechselspiel mit darauffolgenden Regenerationsprozessen, kommt es schließlich zum typischen neurodegenerativen Krankheitsbild. Trotz der fehlenden Erklärung für die Aktivierung der Immunreaktion trägt die genaue Beobachtung eben dieser

zellulären Migrations- und Entzündungsmechanismen zu den heute bekannten therapeutischen Ansätzen bei [3, 5, 18, 20-22].

2.5 Symptomatik und Krankheitsverlauf

Die beklagten neurologischen Defizite während der jeweiligen Exazerbation sind stark variabel und davon abhängig, in welchem Abschnitt des zentralen Nervensystems sich die Läsion befindet. Zu typischen Symptomen zählen, je nach Lokalisation, motorische und sensorische Beeinträchtigungen, Schwindel, Ataxien, Dysarthrie, kognitive Ausfälle, eine mögliche Sphinkter Dysfunktion sowie auch visuelle Defizite im Rahmen einer Opticus Neuritis. Diese manifestieren sich im akuten Schub in der Regel über Stunden oder Tage und sistieren anschließend über Wochen und Monate. Im Rahmen der Akuttherapie wird versucht diesen Remissions-Prozess zu beschleunigen. Da sich oft dennoch keine vollständige Remission erzielen lässt, führt der kumulative Effekt persistierender Defizite schließlich zur zunehmenden Behinderungsprogression. Obwohl der Einfluss auf die durchschnittliche Lebenserwartung nur gering ist kommt es in der Regel trotz Therapie zur deutlichen Einschränkung der Selbstständigkeit und Lebensqualität [7, 23].

3 Therapeutische Möglichkeiten

3.1 Allgemein

Neben der Änderung pathologischer Lebensgewohnheiten erfolgt die Behandlung der Multiplen Sklerose primär medikamentös, worauf im Folgenden detailliert eingegangen wird. Dabei wird zwischen der kurzfristigen Stoß-Therapie während eines akuten Schubs und der immunmodulierenden Medikation mit dem Ziel einer langfristigen Änderung des Krankheitsverlaufs unterschieden. Obwohl es bereits über ein Dutzend dieser immunmodulierenden, so genannten „Disease modifying therapies“ gibt, kann allerdings durch keine dieser DMTs eine vollständige Remission oder Stagnation erzielt werden. Hinzu kommt ein weites Spektrum spezifischer Therapien MS-assoziiierter Symptome. Neben pharmakologischen Möglichkeiten kommen hier meist intensive Rehabilitations-Maßnahmen wie Physio-, Logo- und Ergotherapie sowie, gegebenenfalls, eine psychologische

Therapie zum Einsatz. So wird versucht, die Lebensqualität der Patient*innen bestmöglich zu erhalten [24].

3.2 Therapie der akuten Exazerbation

3.2.1 Hochdosierter Glucocorticoid-Stoß

Die Indikation zur Therapie während einer akuten Exazerbation besteht bei Patient*innen mit MS oder KIS mit akut- bis subakut auftretenden Symptomen und dem objektiven Nachweis krankheitsspezifischer Defizite, die einer demyelinisierenden ZNS-Läsion entsprechen. Dabei gilt eine Hochdosistherapie mit Glucocorticoiden als gut etablierter Standard, auch wenn es verhältnismäßig wenige Studiendaten dazu gibt. Hauptziel dieser ist eine möglichst schnelle Symptomrückbildung. Ein signifikanter, langfristiger Effekt auf das Auftreten neuer Schübe oder die Behinderungsprogression konnte anhand konstanter Studiendaten allerdings nicht gezeigt werden [23].

Als wirksamste, bekannte, allgemein entzündungshemmende Stoffe entfalten die Glucocorticoide, nach Rezeptorbindung und Translokation in den Zellkern, ihre dortige Wirkung auf die Proteinsynthese. Der antiphlogistische und immundepressive Effekt ergibt sich aus dem Zusammenspiel mehrerer resultierender Mechanismen, wie der Hemmung der Prostaglandinsynthese und der Interleukin-Bildung in T-Lymphozyten und Makrophagen sowie der Hemmung der Synthese von TNF- α und weiteren proinflammatorischer Zytokinen [25].

Empfohlen wird ein möglichst früher Therapiebeginn bei Auftritt klinischer Symptomatik. Vor Therapiestart muss eine aktive Infektion ausgeschlossen oder vollständig behandelt werden, da die Immunsuppression das Risiko einer Exazerbation dieser mit sich bringt. Es steht sowohl die orale als auch intravenöse Darreichungsform zur Verfügung. Aufgrund seiner geringeren Mineralkortikoid-Wirkung, guten Liquorgängigkeit und der häufigen Verwendung in Studien wird der Einsatz von Methylprednisolon i.v., abhängig von der verwendeten Leitlinie, teilweise dem Prednisolon in oraler Anwendung vorgezogen. Wie in mehreren Publikationen überprüft wurde, lässt sich aber keine tatsächliche Evidenz für eine Unter- oder Überlegenheit zur oralen Therapie mit Prednisolon feststellen. Prednisolon 1025 mg täglich oral bietet daher eine mögliche Alternative zur

intravenösen Anwendung von Methylprednisolon. Die Stoßtherapie mit Methylprednisolon i.v. erfolgt in Form von 500-1000 mg/Tag über drei bis fünf Tage. Es gibt aktuell keinen Hinweis auf einen zusätzlichen Nutzen einer Dosiserhöhung über die Empfehlung hinaus [24, 26, 27].

Ein systematischer Review der Cochrane Database aus dem Jahr 2000 mit insgesamt 377 Teilnehmenden hat außerdem die Unterschiede in der Stoßtherapie durch Kortikosteroide (hier Methylprednisolon) und Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) hinsichtlich ihrer Sicherheit und Wirksamkeit untersucht. Trotz teils inhomogener Resultate der einbezogenen Studien konnte eine schwache Evidenz für die Überlegenheit von Kortikosteroiden bei akuten Exazerbationen gefunden werden. Die Datenlage ließ allerdings auch hier keinen eindeutigen Rückschluss auf die Prävention neuer Schübe oder eine Reduktion der langfristigen Behinderungsprogression zu [28].

Bei therapierefraktärer Schubsymptomatik erfolgt die Eskalation der Glukokortikoid-Therapie auf 2000 mg intravenös einmal täglich für fünf Tage. Bei persistierendem, schweren Beschwerdebild besteht die Indikation zur Plasmapherese [23, 24].

Wirksamkeit: Wie eine Metaanalyse der Cochrane Database zeigt, konnte eine signifikante Verminderung des Risikos einer fehlenden Remission oder Besserung in einem Untersuchungs-Zeitraum von fünf Wochen erzielt werden. Sowohl unter ACTH- als auch unter Methylprednisolontherapie ließ sich hier im Vergleich zur Placebogruppe eine eindeutige Reduktion (odds ratio [OR] 0.37, 95% CI 0.24-0.57) beobachten. Wie in anderen Publikationen konnte allerdings kein langfristiger Effekt auf die Behinderungsprogression oder die Prävention neuer Exazerbationen nachgewiesen werden [28].

Sicherheitsprofil: Die kurzzeitige Hochdosis-Therapie ist mit einem geringen Risiko für schwere Nebenwirkungen assoziiert. Neben häufigen, milden Beschwerden wie Übelkeit, Hitzewallungen und Kopfschmerz stellen ein erhöhtes Infektionsrisiko, gastrointestinale Ulzera sowie psychiatrische Symptome potenziell schwerwiegendere Komplikationen dar. Die Mehrheit anderer, typischer Kortikoid-Therapie Nebenwirkungen entsteht erst im Rahmen des chronischen Gebrauchs [29].

3.2.2 Plasmapherese/ Immunadsorption

In besonderen Fällen, in denen der Entzündungsprozess trotz Glukokortikoid-Stoß nicht eingebremst werden kann, steht alternativ zur Eskalation der Stoß-Dosis die Plasmaseparation zur Verfügung. Ziel ist die Elimination pathogener Plasmabestandteile wie krankheitsspezifischer Autoantikörper und anderer humoraler Faktoren. Das Prinzip der Plasmapherese beruht auf der Separation des zugeführten Blutes der Patient*innen in Plasma und Restblut. Das Plasma wird anschließend ersetzt oder in bereinigter Form gemeinsam mit dem Restblut wieder reinfundiert. Dies führt zur Unterscheidung der beiden Haupttypen, der unselektiven Plasmapherese (PE) und der selektiven Immunadsorption (IA). Während bei der ursprünglichen, unselektiven Form das gesamte Plasma durch fremde Plasma-Konzentrate auf Basis von Fresh-frozen-Plasma oder Albumin ersetzt wird, steht mit der Immunadsorption auch die selektive Entfernung pathologischer Teile des Eigenplasmas zur Verfügung. Dabei werden Autoimmun-Antikörper durch eine spezielle Hochaffinitäts-Adsorption mit etwa Tryptophan oder Phenylalanine aus dem Plasma der Patient*innen gefällt. Das bereinigte Plasma wird den Patient*innen anschließend zurück transfundiert. Trotz heterogener Studienergebnisse bezüglich der unterschiedlichen Effektivität der beiden Optionen besteht Grund zur Annahme, dass die Immunadsorption mit geringeren Nebenwirkungen assoziiert ist. Sowohl PE als auch IA werden für zwei Wochen alle zwei Tage angewandt [23, 30].

Trotz geringer Studiendaten lassen retrospektive Kohortenstudien in Fällen von akuten Exazerbationen, aber auch bei KIS, ein Ansprechen von bis zu 70% der Patient*innen vermuten. Die Ergebnisse müssen aufgrund fehlender Kontrollstudien allerdings vorsichtig interpretiert werden. Eine andere, 2019 durchgeführte, retrospektive Studie mit 145 untersuchten Patient*innen zeigte außerdem die Überlegenheit der PE gegenüber einer erneuten Glukokortikoid Therapie bei unzureichendem Ansprechen auf den initialen Stoß. Während 60,9% der Gruppe unter PE bei Entlassung den definierten Anspruch „volle/gute“ Remission erzielen konnte fiel der Anteil dieser Patient*innen in der Gruppe unter erneuter intravenöser Methylprednisolon Therapie mit 15,2% deutlich geringer aus. Auch in der Follow-Up Kontrolle nach drei Monaten konnte ein besserer Outcome gezeigt werden. Generell ist das Komplikations-Risiko der Plasmaseparationsverfahren in erprobten Zentren

sehr gering. In seltenen Fällen können aber Katheder-Infektionen, Blutungen, kardiale Arrhythmien und Anaphylaxien auftreten [24, 31, 32].

3.3 Immunmodulatoren

Eine Vielzahl an Immunmodulatoren oder DMTs mit unterschiedlichen Signalwegen wird zur Therapie der MS verwendet. Ihre gemeinsame Wirkung, die Verminderung von Schüben, welche unbehandelt die Behinderungsprogression beschleunigen, zeigt ihren deutlichsten Effekt dementsprechend beim häufigeren, schubförmigen Typ, der RRMS [33].

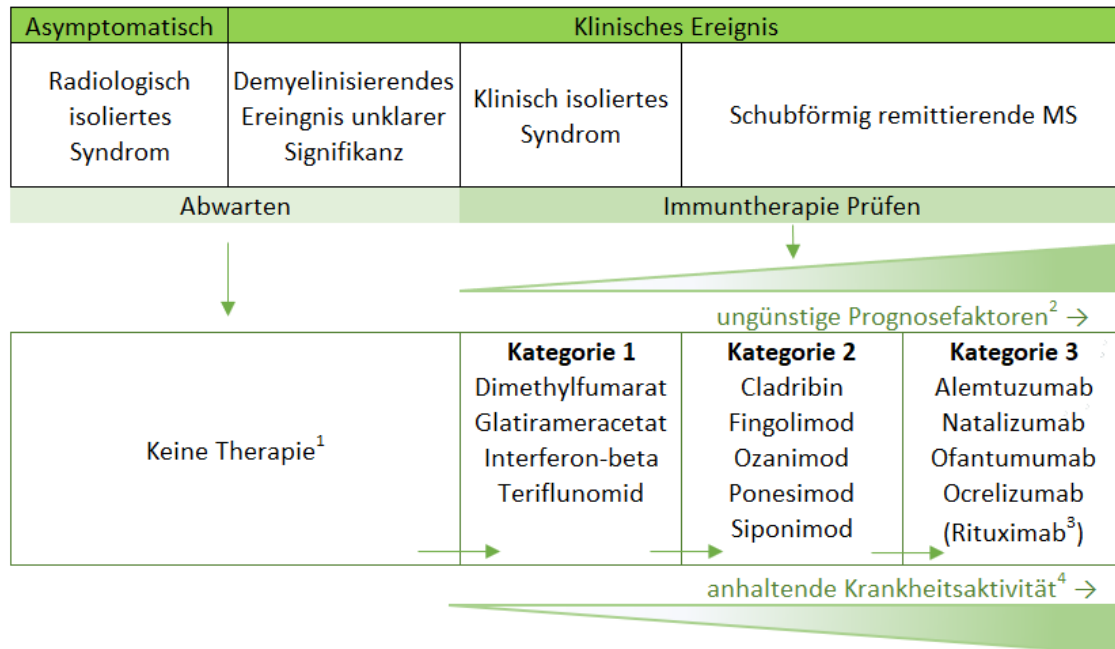
Die DMTs eignen sich teilweise aber ebenso für Patient*innen mit aktiver sekundär progressiver MS. Außerdem kann die Verwendung bei PPMS, besonders bei jüngeren Patient*innen oder jenen mit aktiven Läsionen im MRT, indiziert sein. Auch bei Patient*innen mit klinisch isoliertem Syndrom (KIS), stellen einige dieser Immunmodulatoren eine zugelassene Therapieoption dar. Aufgrund der Unterschiede in den Empfehlungen zu den verschiedenen MS-Formen, wird hier hauptsächlich auf diesen weitaus häufigsten, schubförmig remittierenden Typ eingegangen [34, 35].

Der Therapiebeginn mit DMTs ist grundsätzlich bei allen Patient*innen mit diagnostizierter RRMS indiziert. Die aktuelle Studienlage liefert Grund zur Annahme, dass ein möglichst früher Therapiestart eine bessere Langzeit-Prognose mit sich bringt. Dabei steht eine breite Anzahl medikamentöser Optionen zur Verfügung, welche anschließend im Detail evaluiert werden sollen und in folgende Subgruppen unterteilt werden können: Injektionstherapien der ersten Generation, Orale Therapien und monoklonale Antikörper [36].

Die zur Anwendung kommenden Immunmodulatoren unterscheiden sich in ihren Wirkmechanismen untereinander und bieten so ein Spektrum verschiedener therapeutischer Ansätze. So wird der neuroprotektive Effekt je nach Wirkstoff etwa durch eine Down-Regulation pro-inflammatorischer T- und B-Zellen, die Verstärkung der anti-inflammatorischen Immunantwort, Inhibierung der ZNS-Migration der Lymphozyten sowie die Retention auto-reaktiver Zellen in Thymus und Lymphknoten erzielt [37].

Im Folgenden wird die Einteilung der DMTs entsprechend des empfohlenen Stufentherapieschemas der S2k-Leitlinie zur Therapie und Diagnose der MS (2021) dargelegt:

Therapiealgorithmus bei Ersteinstellung/Eskalation



¹ Junges Lebensalter und/oder (u./o.) polysymptomatischer Beginn u./o. schlechte Rückbildung des Schubs u./o. hohe Läsionslast u./o. spinale/infratentorielle Läsionen u./o. quantitative intrathekale Immunglobulinsynthese (IgG und IgM) stellen Argumente für das Einleiten einer Immuntherapie nach dem ersten Schub dar.

² Argumente für eine Immuntherapie bei RIS sind: OKB-Positivität und wiederholte entzündliche Aktivität in der MRT (A22).

³ off-label

⁴ Als Zeichen von anhaltender Krankheitsaktivität unter Immuntherapie können folgende Faktoren gelten: ≥ 1 klinisch objektivierbarer Schub oder 1 Schub und ≥ 1 neue MS-typische Läsion im MRT oder zu ≥ 2 Zeitpunkten ≥ 1 neue MS-typische Läsion im MRT.

Abbildung A2 modifiziert nach [24].

3.3.1 Kategorie 1: Milde bis moderate schubförmige MS & KIS

3.3.1.1 Interferon- β

Als erste zugelassene, immunmodulierende Therapie der MS ist rekombinantes humanes Interferon- β -1b und 1-a bis heute als First-Line Therapie in Verwendung. Dies beruht auf der bewiesenen Wirksamkeit der Schubprophylaxe, den ausreichenden Studiendaten zum Langzeit-Sicherheitsprofil sowie dem minimalen Monitoring-Aufwand. Sie sind, neben der Anwendung an Erkrankten mit RRMS, auch bei klinisch Isoliertem Syndrom (KIS) sowie nachweislich aktiver SPMS indiziert [38].

Bei den Typ I Interferonen handelt es sich um von Eukaryoten produzierte endogene Zytokine, die im Rahmen der Immunantwort auf virale Infekte von Lymphozyten, Makrophagen, Endothelzellen und Fibroblasten gebildet werden. Die Interferon- β (IFN- β) Therapeutika werden mit Hilfe rekombinanter DNA-Technologie synthetisch in Säugetierzellen hergestellt. Aus dem entstandenen β -Interferon-1a wird anschließend durch bakterielle Fermentation β -Interferon-1b gewonnen [39].

Es lässt die Bindung des IFNs an die Interferonrezeptoren IFNAR-1 und IFNAR-2 an der Leukozyten-Oberfläche beobachten, was zur Aktivierung der JAK/STAT Signalkaskade führt und schließlich in der Modifikation von Transkriptionsfaktoren und der Expression zellulärer Gene resultiert. Das daraus folgende komplexe pathophysiologische Zusammenspiel führt dazu, dass bis heute nicht alle Wirkmechanismen im Detail erforscht sind. In Summe zeigt die Signalkaskade allerdings einen antiproliferativen, antiviralen und immunmodulatorischen Effekt. Es lassen sich außerdem eine Downregulation Antigen-präsentierender Zellen (APC), Reduktion inflammatorischer T-Zellen, Shift von T1- zu T2- Helferzellen, Inhibierung der Expression von MHCII und Co-Faktoren, sowie die Modulation sezernierender B-Zellen beobachten [39, 40].

In mehreren Studien konnte nach Administration von IFN- β ein Anstieg an antiinflammatorischem Interleukin 10 & IL-4 sowie die Reduktion proinflammatorischen IL-17, IL-12, Osteoponins, IFN- γ und TNF- α im entnommenen Liquor erkrankter MS Patient*innen nachgewiesen werden [41, 42].

Wirksamkeit:

IFN- β -1b: Die subkutane Therapie zeigt in randomisierten, kontrollierten, Doppelblindstudien im Follow-Up Zeitraum von zwei Jahren eine signifikante Verminderung der Schübe um etwa ein Drittel und das Auftreten neuer MRT-Läsionen um bis zu zwei Drittel in Patient*innen mit RRMS im Unterschied zur Kontrollgruppe. Es lässt sich außerdem eine Korrelation deutlich besseren Therapieerfolgs unter höheren Dosen beobachten (1,6 MIU zu 8 MIU) [43, 44].

Ungewiss ist allerdings bei allen IFN- β -1 Subtypen der Langzeit-Benefit der Therapie. Während gewisse Studien auch auf Vorteile über den zwei-Jahres Rahmen bekannter randomisiert-kontrollierter Studien (RCTs) hinaus hinweisen, können diese nicht einheitlich repliziert werden. Es besteht die Möglichkeit, dass dieser abflachende Therapieeffekt in der Bildung neutralisierender Antikörper über ausgedehnte Behandlungszeiträume liegt [45-47].

Interferon- β -1a: IFN- β -1a kann sowohl subkutan, intramuskulär, wie auch in pegylierter Form verabreicht werden. Ähnlich wie beim 1b Typ lässt sich ein signifikanter Therapieerfolg feststellen. So konnte in der Doppelblindstudie PRISMS in der High-Dose Gruppe (44 μ g s.c. dreimal pro Woche) über den Zeitraum von zwei Jahren eine Schubreduktion von 33% sowie die relative Risiko Reduktion neuer ZNS-Läsionen in der MRT um über 80% gegenüber der Placebogruppe gezeigt werden. Darüber hinaus wird die Applikation durch die seltener notwendige Injektion vereinfacht [48].

Interferon- β -1a und -1b: In der INCOMIN Studie konnte im Vergleich von wöchentlich 30 μ g Interferon- β 1a i.m. zu 0,25 mg Interferon-1b alle zwei Tage s.c. eine bessere Wirksamkeit von IFN- β -1b, sowohl hinsichtlich des klinischen Outcomes als auch der positiven Entwicklung im MRT-Befund, festgestellt werden. Im Zeitraum von zwei Jahren zeigte sich hier hinsichtlich des jeweiligen Patient*innen-Anteils ohne Schübe ein relatives Risiko von 0,76 (95% CI 0.59-0.9) [49].

Peginterferon- β -1a: Das pegylierte Interferon wird durch Bindung von Polyethylenglycol an den N-Terminus der aktiven Komponente IFN- β -1a, die so genannte Pegylierung, erzeugt. Die dadurch veränderte Pharmakokinetik und -dynamik des pegylierten IFN resultiert in einer Verlängerung der Halbwertszeit

sowie einer verbesserten Wirkung. Im Follow-Up Zeitraum von zwei Jahren konnte in der ADVANCE Studie eine Risiko Reduktion der jährlichen Schubrate um 36% unter Peg-Interferon- β -1a (125 μ g zweiwöchentlich) erzielt werden [50, 51].

Sicherheitsprofil: Alle drei Darreichungsformen werden weitgehend gut vertragen und die Langzeit- und Nebenwirkungen sind hinreichend erforscht. Zu den am häufigsten auftretenden Beschwerden zählen Grippe-Symptomatik, Kopfschmerzen, Depression sowie lokale Entzündungsreaktionen an der Einstichstelle. In selteneren Fällen können durch ihren Effekt auf die zirkulierenden Zellen auch milde Lymphopenien beobachtet werden. Außerdem wird in vereinzelten Fällen eine hepatotoxische Wirkung beschrieben. Es werden anfangs monatliche und schließlich halbjährliche Kontrollen von Blut und Leberwerten empfohlen [39].

Anwendung und Dosis laut Fachinformation:

- Interferon- β -1b: 250 μ g werden als Betaferon® und Extavia® jeden zweiten Tag als Selbstinjektion subkutan verabreicht.
- Interferon- β -1a: 30 μ g als Avonex® i.m. parenteral einmal wöchentlich bzw. 22/44 μ g Rebif® s.c. dreimal wöchentlich.
- Peginterferon- β -1a: 125 μ g in Form von Plegridy® alle zwei Wochen s.c. oder i.m. [24].

3.3.1.2 Glatirameracetat

Glatirameracetat (GA) wurde als zweite Injektionstherapie erstmals 1996 zugelassen. Während zuerst noch die tägliche Applikation empfohlen war, wurde bald die dreimal wöchentliche Anwendung in erhöhter Dosis (40 mg) anerkannt. GA besteht aus einer, dem Myelin-Basic-Protein entsprechenden, heterogenen Polypeptid-Mixtur in festem molaren Verhältnis bestehend aus Glutaminsäure, Tyrosin, Lysin und Alanin [39].

Ein wichtiger Aspekt der Wirkung beruht auf der Ähnlichkeit zum Myelin-Basic-Protein, jenem typischen Myelin Auto-Antigen, das in der Forschung zur Induktion der Experimentellen Autoimmunenzephalitis (EAE) in Tiermodellen verwendet wird.

Hinzu kommt die starke Bindung an MHC II Moleküle und den kompetitiven Effekt mit anderen Myelin Antigenen um die Präsentation an T-Zellen. Darüber hinaus lässt sich eine deutliche Induktion spezifischer T-2 Helferzellen beobachten, welche durch die Expression antiinflammatorischer Zytokine einen entzündungshemmenden Effekt entfalten [52].

Wirksamkeit: Wie auch Interferon- β , wird Glatirameraectat noch heute als Firstline-Therapie der RRMS und bei klinisch isoliertem Syndrom sowie bei aktiver SPMS verwendet und zeigt ein vergleichbares Wirkungs- und Sicherheitsprofil. In einer randomisierten Doppelblindstudie aus dem Jahr 2013 in der die höhere Glatirameracetat-Dosis von 40 mg im Vergleich zum Placebo untersucht wurde, konnte eine Reduktion der jährlichen Schubrate um 34% erzielt werden. Außerdem zeigte sich nach einem Jahr eine Verringerung kumulativer Gd-aufnehmender MRT-Läsionen um 44,8% und neuer T2-gewichteter Läsionen um 34,7%. Ein systemischer Review der Cochrane Datenbank aus dem Jahr 2010, der sechs RCTs einschloss, ergab eine mittlere Reduktion der EDSS Scores (-0,33 und -0,45) der Patient*innen, die jeweils nach zwei Jahren und 35 Monaten erhoben wurden, jedoch ohne persistierenden Einfluss auf die Behinderungsprogression. Die Anzahl der durchschnittlichen Schübe konnte hier ebenfalls nach einem Jahr um 35% und nach zwei Jahren um 51% verringert werden. Es konnte allerdings auch eine deutliche Heterogenität unter den einbezogenen Studien festgestellt werden [53, 54].

Sicherheitsprofil: Glatirameracetat gilt als weitgehend sicheres Medikament. Die häufigste Nebenwirkung stellt, wie bei der Therapie mit IFN- β , die lokale Reaktion der Injektionsstelle dar. Diese ist mit etwa 35% im Vergleich zur Placebo Gruppe mit 5% um ein Vielfaches häufiger. Weniger häufig lassen sich vorübergehend systemische Postinjektionsreaktionen wie Palpitationen, Dyspnoe, Angstzustände oder Brustschmerzen beobachten. Neben einigen gemeldeten Fällen hepatotoxischer Wirkung sind andere schwere Nebenwirkungen sehr unwahrscheinlich [53].

Wie auch bei der Therapie mit Interferon- β ließ sich in manchen Studien ebenfalls der Nachweis neutralisierender Antikörper erbringen. Deren Signifikanz und Wirkung bleiben aber zu erforschen [55].

Vergleichsstudien zu Interferon- β : In weiteren direkten Vergleichsstudien konnten für beide der ersten zugelassenen Injektionstherapien ähnliche Erfolge gezeigt werden, sowie auch in einem systematischen Cochrane Review aus dem Jahre 2016. Dabei wurden sechs randomisiert-kontrollierte Studien mit insgesamt 2904 Teilnehmenden mit aktiver RRMS untersucht, wobei 1704 Personen mit IFN- β und 1200 mit GA therapiert wurden. Die jeweilige Studiendauer variierte zwischen zwei und drei Jahren. Insgesamt zeigte sich nach zwei Jahren in beiden Gruppen eine vergleichbare Schubreduktionsrate (RR 1.04) und Progressionsrate (RR 1.11). Bezüglich der Reduktion kumulativer MRT-Läsionen konnte eine tendenzielle Favorisierung von IFN- β beobachtet werden [56].

Anwendung und Dosis laut Fachinformation: Glatirameracetat steht zur parenteralen subkutanen Injektion in Form von Copaxone® und dem Generikon Clift® zur Verfügung. Es sind sowohl 20 mg einmal täglich als auch 40 mg dreimal pro Woche zur Therapie zugelassen. Eine Gewichtsadaption der Dosis ist nicht notwendig [24].

3.3.1.3 Dimethylfumarat

Auch Dimethylfumarat ist in Österreich seit Februar 2014 als orale Therapie für die Behandlung von Patient*innen mit RRMS zugelassen. Es wird in Form von Hartkapseln zweimal täglich eingenommen und kann außerdem beim klinisch isolierten Syndrom sowie bei aktiver SPMS angewendet werden [24].

Dimethylfumarat ist ein Methylester der Fumarsäure. Es wird bereits früh im Dünndarm fast vollständig zu seinem aktiven Metaboliten Monomethylfumarat hydrolysiert. Der genaue Mechanismus der Wirkung ist noch nicht vollständig verstanden. Es wird aber vermutet, Fumarate könnten einen neuroprotektiven Effekt über die Aktivierung des so genannten Nrf2 Signalwegs entfalten. Es wird angenommen, dass dieser Nuclear-factor-like-2-Signalweg seine zytoprotektive Wirkung über eine Erhöhung des zellulären Redox Potentials sowie des Glutathion- und ATP-Levels und weiterer anti-oxidativer Effekte entfaltet. Zusätzlich führt er zu einer Expansion von FoxP3+ regulatorischen T-Zellen, CD56 Killer-Zellen sowie einem reduzierten Spiegel an CD8+ T-Zellen. Außerdem konnte die Inhibierung der NF- κ B Aktivierung proinflammatorischer Zytokine von Myeloid-Zellen, Th1/Th17

Shift zu Th2 Zellen, Modulation der B-Zell Zytokin Produktion sowie Promotion der Apoptose von B- und T-Zellen beobachtet werden [37, 39].

Wirksamkeit: In den beiden Phase-III-Studien, CONFIRM und DEFINE ließ sich eine signifikante Wirkung von Dimethylfumarat hinsichtlich mehrerer Endpunkte bestätigen. So konnte nach zwei Jahren im Vergleich zur Placebogruppe eine Reduktion der mittleren Schubrate um 44% und 53% gezeigt werden. Zusätzlich konnte die Entstehung neuer T2-gewichteter sowie Gd-aufnehmender MRT-Läsionen jeweils um etwa 80-90% verringert werden. Insgesamt ergab die gemeinsame Analyse der beiden Studien eine Reduktion der klinischen Krankheitsaktivität um 38,9% im beobachteten Zeitraum. Hinsichtlich der Kontrollgruppe unter Therapie mit Glatirameracetat zeigte sich eine Überlegenheit von DMF sowohl anhand kumulativer MRT-Läsionen, der Krankheitsprogression wie auch an der Reduktion der mittleren Schubrate [37, 57, 58].

Sicherheitsprofil: Die Studien zeigten eine ähnliche Häufigkeit gemeldeter Nebenwirkungen aller Schweregrade in den untersuchten Gruppen und deuten auf eine gute Verträglichkeit hin. Am öftesten wurden Erytheme und milde bis moderate gastrointestinale Beschwerden (Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen) erhoben, wobei sich diese besonders in den ersten Monaten manifestierten und im weiteren Verlauf nachließen. Auch die Zahl der Therapieabbrüche in allen DMF- und Placebogruppen lag bei ähnlichen Werten zwischen 10 und 15%. Es konnte allerdings seltener ein Anstieg der Lebertransaminasen sowie die vermehrte Häufung von Lymphopenien gezeigt werden. Mit einer Reduktion der Lymphozyten um 15-30% muss bei Therapiestart gerechnet werden. Durch die orale Einnahme fiel im Vergleich zu Glatirameracetat s.c. allerdings der große Anteil typischer lokaler Injektionsreaktionen weg [24, 57, 59, 60].

Anwendung und Dosis laut Fachinformation: Dimethylfumarat (Tecfidera®) wird zweimal täglich in Form von Hartkapseln zu 240 mg oral eingenommen. Bei bestehender Lymphopenie (<500/ μ l) ist eine Therapie kontraindiziert [24].

3.3.1.4 Teriflunomid

Als aktiver Metabolit von Leflunomid wurde Teriflunomid, welches bereits lange zur Behandlung rheumatoider Arthritiden verwendet wurde, 2012 auch erstmals zur Therapie der RRMS zugelassen. Die orale Einnahme erfolgt einmal täglich.

Teriflunomid interferiert mit der Pyrimidin-Synthese und hemmt damit die Replikation von hochaktiv proliferierenden B- und T-Zellen. Der Effekt entsteht durch die reversible Inhibierung eines mitochondrialen Enzyms, der Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHODH). Da dies ruhende B- und T-Zellen allerdings nicht betrifft, ist deren Überlebensfähigkeit nicht eingeschränkt und ihre protektive Wirkung bleibt weitgehend erhalten. Teriflunomid ist in der Lage die Blut-Hirn-Schranke zu überqueren und führt zu einer verringerten Proliferation von Mikroglia, induziert die Produktion von anti-inflammatorischem IL-10 und inhibiert jene pro-inflammatorischen IL-17, TNF- α sowie den NF- κ B Weg und die IgG Sekretion aktivierter B-Zellen. Außerdem lässt sich durch die Hemmung der DHODH ein Shift zu regulatorischen T-Zellen und eine Reduktion der klonalen Vielfalt von CD4+T-Zell Subsets beobachten [37, 61].

Wirksamkeit: Die signifikante, weitgehend konstante Wirkung konnte in mehreren klinischen Phase-III-Studien (TEMPO, TOWER, TENERE und TOPIC) bestätigt werden. Insgesamt konnte im Vergleich zur Placebogruppe überall eine ähnliche Reduktion der jährlichen Schubrate um Werte zwischen 31%-36% erzielt werden. Im MRT konnte in TEMPO eine Reduktion Gd-aufnehmender Läsionen um 80,4% sowie eine Verringerung des gesamten Läsionsvolumens um 67,4% gezeigt werden. Die bestätigte Behinderungs-Progression nach drei Monaten konnte ebenso um etwa ein Drittel gesenkt werden. Ähnliche Zahlen konnten auch nach über zwei Jahren im Real-World Setting beobachtet werden [61-63].

Sicherheitsprofil: Obwohl Teriflunomid einen potenten immunmodulatorischen sowie auch zytostatischen Effekt zeigt, kann die Immunkompetenz der Patient*innen weitgehend aufrechterhalten werden. So konnte zum Beispiel in einer Studie (TERIVA) gezeigt werden, dass über 90% der Patient*innen unter Teriflunomid-Therapie nach der saisonalen Grippe-Impfung trotzdem einen ausreichenden Antikörperschutz gegenüber *Hämophilus influenzae* entwickeln konnten [64].

In einem systemischen Review der Cochrane Database mit 3221 Teilnehmenden aus fünf verschiedenen Studien zeigten sich als häufigste gemeldete Teriflunomid-assoziierte Nebenwirkungen Diarrhoe, Übelkeit, Haarausfall, Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (ALT) sowie Neutropenien und Lymphopenien. Die gemeldeten

Nebenwirkungen verhielten sich Dosis-abhängig und führten selten zum Therapieabbruch. Auf Grund der möglichen Embryo-fetalen Toxizität ist Teriflunomid für die Behandlung in der Schwangerschaft nicht indiziert [65].

Anwendung und Dosis laut Fachinformation: Teriflunomid (Aubagio®) ist für die Therapie erwachsener Patient*innen mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose zugelassen. Die Einnahme erfolgt in Form einer Tablette von 14 mg 1x täglich oral [24].

3.3.2 Kategorie 2: Milde und moderate schubförmige MS mit anhaltender Krankheitsaktivität oder ungünstigen Prognosefaktoren

3.3.2.1 Fingolimod

Fingolimod wurde erstmals 2010 für die Therapie der RRMS zugelassen. Die Datenlage hinsichtlich des Nutzens bei Patient*innen mit PPMS und SPMS ist bislang unzureichend. Bis heute wurden schließlich noch drei weitere Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor Modulatoren zugelassen. Als S1P-Rezeptor Modulator lässt sich die Wirkung Fingolimods auf seine Interaktion an vier der fünf Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptoren an Lymphozyten zurückführen. Die Bildung des S1P/S1PR Komplexes trägt unter physiologischen Umständen zur Auswanderung von Zellen aus sekundären Lymphorganen, wie dem Thymus, Milz und peripheren Lymphknoten bei. Durch seine Struktur analogie zu S1P ergibt sich ein funktioneller Antagonismus an den Rezeptoren, wobei seine Hauptwirkung durch die Bindung am S1P-1 Rezeptor entsteht. Daraus resultiert eine Sequestrierung bestimmter proinflammatorischer T- und B-Zellen im sekundären Lymphatischen Gewebe. Dieser Effekt lässt sich besonders an CD4+ und CD8+ T-Zellen, T-Memory Zellen sowie naiven B-Zellen beobachten. Zusätzlich könnte Fingolimod möglicherweise auch eine UP-Regulation von regulatorischen Lymphozyten Subsets bewirken, welche ebenfalls eine anti-inflammatorische Wirkung entfalten [66-68].

Wirksamkeit: In drei randomisiert-kontrollierten Studien zu Fingolimod konnte seine signifikante Wirkung wiederholt gezeigt werden. So konnte in der FREEDOMS Studie an Patient*innen mit RRMS unter 1,25 mg täglich über einen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren eine Reduktion der jährlichen Schubrate

von über 50% im Vergleich zur Placebogruppe beobachtet werden. Auch eine Reduktion kumulativer MRT-Läsionen war deutlich [69].

Vergleichbare Ergebnisse ließen auch in FREEDOMS II sowie der TRANSFORMS Studie erzielen. Anders als in FREEDOMS konnte hier aber keine Reduktion der Behinderungsprogression festgestellt werden. Im Rahmen der TRANSFORMS konnte bezüglich der jährlichen Schubrate außerdem eine Überlegenheit zur Kontrollgruppe unter IFN- β -Therapie beobachtet werden [70, 71].

Sicherheitsprofil: Ein systematischer Review der Cochrane Database evaluierte sechs RCTs mit insgesamt 5152 Teilnehmenden. Die häufigsten Nebenwirkungen die unter Fingolimod-Therapie auftraten waren Kopfschmerz, erhöhte Leberenzyme, Grippe-symptomatik und abdominale sowie Glieder- und Rückenschmerzen. Es konnte allerdings auch eine Erhöhung des Risikos für teils gravierendere Nebenwirkungen wie bradykarde Herzrhythmusstörungen, Makula Ödeme, opportunistische, respiratorische Infektionen als auch Varizella-Zoster und HSV-Infektionen festgestellt werden. Außerdem konnte eine mögliche Assoziation zu erhöhtem Risiko von malignen Hauttumoren beobachtet werden. Obwohl retrospektive Daten keinen eindeutig teratogenen Effekt belegen konnten, kann dieser aufgrund fehlender Studiendaten nicht vollkommen ausgeschlossen werden [37, 72, 73].

Durch die Sequestrierung der T- und B-Zellen in den sekundären Lymphorganen kann sich innerhalb von zwei Wochen nach Therapiestart eine Reduktion der Lymphozyten im Blut um etwa 20-30% einstellen. Diese Nebenwirkung kann auch Wochen bis Monate nach Beendigung der Therapie nachweisbar sein [74].

Aufgrund des Profils möglicher Nebenwirkungen wird eine eingehende körperliche und labordiagnostische Untersuchung zu Beginn, sowie engmaschiges Monitoring während der Therapie empfohlen. Dazu gehört neben der Laborkontrolle von Blut und Leberwerten, auch ein Routine-EKG, Varizella-Zoster Serologie sowie eine fachärztliche ophthalmologische Untersuchung [60].

Anwendung und Dosis laut Fachinformation: Fingolimod in Form von Gilenya® ist für die Therapie der schubförmigen Multiplen Sklerose ab einem Alter von zehn Jahren zugelassen. Die Einnahme erfolgt einmal täglich oral. Die zugelassene Dosis beträgt 0,5 mg pro Tag ab einem Körpergewicht > 40 kg bzw. 0,25 mg bei

einem Gewicht < 40 kg. Die Indikation setzt allerdings einen Therapieversuch mit einer anderen DMT und eine persistierende hohe Krankheitsaktivität voraus. [24].

3.3.2.2 Siponimod

Das dem Fingolimod in seiner Wirkung sehr ähnliche Siponimod wurde in der EU deutlich später (Januar 2020) für die Therapie der sekundär progredienten Multiplen Sklerose (SPMS) zugelassen. Es hat eine deutlich kürzere Halbwertszeit. Neben seiner klassenspezifischen Wirkung wird außerdem ein möglicher direkter Effekt auf das ZNS diskutiert [75].

Wirksamkeit: Die randomisiert-kontrollierte Studie EXPAND an insgesamt 1651 Patient*innen mit SPMS konnte eine signifikante Verminderung der Behinderungsprogression zeigen. Eingeschlossen wurden Patient*innen mit bestätigter Behinderungsprogression während der letzten zwei Jahre, die aber seit mindestens drei Monaten frei von Schüben waren. Primären Endpunkt stellte eine Behinderungsprogression innerhalb von drei Monaten dar. Im Vergleich zur Placebogruppe gelang unter Therapie mit 2 mg Siponimod täglich eine signifikante Reduktion des relativen Risikos einer bestätigten Behinderungsprogression von 21% [76].

Sicherheitsprofil: Dieses entspricht weitgehend dem Sicherheitsprofil sowie den Nebenwirkungen von Fingolimod. Bradyarrhythmien zeigen sich allerdings weniger häufig (siehe Absatz 5.3.2.1.) [24, 76].

Anwendung und Dosis laut Fachinformation: Siponimod ist in Form von Mayzent® für die Behandlung erwachsener Patient*innen mit sekundär progressiver Multipler Sklerose und aktiver Krankheitsaktivität zugelassen. Die Einnahme von 2 mg Tabletten einmal täglich erfolgt oral. Kardiologische und zerebrovaskuläre Kontraindikationen entsprechen denen von Fingolimod. Zusätzlich muss der CYP2-C9 Genotyp der Patient*innen bekannt sein. Bei Genotyp 1/3 und 2/3 darf dieser Wirkstoff nur in reduzierter Dosis (1 mg/d) verabreicht werden und ist beim Genotyp 3/3 sogar kontraindiziert [24].

3.3.2.3 Ozanimod

Mit Ozanimod konnte kurz darauf im Mai 2020 der nächste S1P-Rezeptor-Modulator zur Therapie der RRMS zugelassen werden. Dieser entfaltet seine Wirkung

ebenfalls durch die Wiederaufnahme proinflammatorischer Lymphozyten in das sekundäre lymphatische Gewebe.

Wirksamkeit: Die signifikante Wirkung konnte nach einer ersten Phase-II-Studie im Vergleich zur Placebogruppe schließlich auch in zwei klinischen Phase-III-Studien (SUNBEAM und RADIANCE) im Vergleich zur Therapie mit Interferon- β 1a i.m. in einem Zeitraum von 12 und 24 Monaten gezeigt werden. In den beiden Phase-III-Studien konnte im Vergleich zur IFN- β -Therapie eine Reduktion der durchschnittlichen Schübe pro Jahr um knapp 50% gesenkt werden (SUNBEAM 0.18 und 0.36; RADIANCE 0.17 und 0.28) [77, 78].

Sicherheitsprofil: Insgesamt entspricht das Nebenwirkungsprofil in weiten Teilen dem Fingolimods (siehe Absatz 5.3.2.1.). Der Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen war insgesamt selten. Eine teratogene Wirkung kann nicht sicher ausgeschlossen werden [77, 78].

Anwendung und Dosis laut Fachinformation: Ozanimod (Zeposia®) ist für die Therapie erwachsener Patient*innen mit RRMS zugelassen. Darüber hinaus ist es in den USA auch für alle anderen aktiven Formen der Multiplen Sklerose zugelassen. Die Einnahme erfolgt in Form von Hartkapseln zu 1 mg Ozanimodhydrochlorid täglich. Zu Therapiebeginn muss die Dosissteigerung über sieben Tage erfolgen. Wie bei anderen S1P-Rezeptor-Modulatoren muss aufgrund möglicher bradykarder Herzrhythmusstörungen eine kardiologische wie auch zerebrovaskuläre Abklärung vor der Behandlung erfolgen [24].

3.3.2.4 Ponesimod

Während der Recherchen zu dieser Arbeit erfolgte im Mai 2021 die Zulassung eines weiteren S1P1-Rezeptor Modulators durch die Europäische Arzneimittel Behörde (EMA). Die Indikation von Ponesimod besteht für die Therapie der aktiven, schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose.

Wirksamkeit: Die Wirksamkeit konnte in einer Phase-III-Vergleichsstudie (OPTIMUM) mit insgesamt 1133 Teilnehmenden mit RRMS, die über 108 Wochen untersucht wurden gezeigt werden. Diese verglich Patient*innen unter Therapie mit Ponesimod 20 mg täglich mit einer Kontrollgruppe unter 14 mg Teriflunomid täglich. Im Vergleich ließ sich eine relative Risikoreduktion der durchschnittlichen jährlichen Schubrate um 31% sowie eine Verringerung neuer T2-gewichteter und

Kontrastmittel aufnehmender Läsionen erzielen. Zusätzlich konnte eine Reduktion der bestätigten Behinderungsprogression nach 12 und 24 Wochen um etwa 16% beobachtet werden [79].

Sicherheitsprofil: Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten Therapie-assoziiertes Nebenwirkungen war in beiden Gruppen ähnlich hoch (Ponesimod 88,8% und Teriflunomid 88,2%). Dies galt auch für das Risiko schwerer Nebenwirkungen. Zu den häufigsten gemeldeten Beschwerden zählten Infektionen des oberen Respirationstraktes, ein Anstieg der Leberenzyme sowie Hypertension. Dies entspricht damit den Nebenwirkungsprofilen bekannter S1PR-Modulatoren. Die überlegene Wirksamkeit rechtfertigt den Einsatz bei minimal erhöhtem Risiko für Nebenwirkungen [79].

Anwendung und Dosis laut Fachinformation: Die orale Einnahme von Ponesimod erfolgt in Form von Filmtabletten (Ponvory®). Diese wird entsprechend dem Dosistitrationsschema laut Fachinformation mit einer Tagesdosis von 2 mg gestartet und innerhalb von zwei Wochen auf 10 mg/täglich erhöht. Die anschließende Erhaltungsdosis beträgt 20 mg/ Tag [80].

3.3.2.5 Cladribin

Schon lange vor seiner Zulassung zur Behandlung der hochaktiven schubförmigen Multiplen Sklerose 2017 stand Cladribin offiziell zur Therapie von Patient*innen mit Haarzell-Leukämie zur Verfügung. Cladribin, oder 2-Chloro-2'-Deoxyadenosin, wird als Pro-Drug verabreicht und entfaltet seine Wirkung nach Aufnahme durch Purinnukleosid-Transportproteine in die Zelle und anschließender intrazellulärer Phosphorylierung. Cladribin-Triphosphat inhibiert schließlich als aktiver Purin-Antimetabolit die DNA-Synthese und Reparatur proliferierender bzw. ruhender Lymphozyten-Subsets. Aufgrund ihrer Enzymaktivität von aktivierenden Desoxycytidinkinase und deaktivierenden Desoxynukleotidase sind davon besonders CD4+ und CD8+ T-Zellen sowie teilweise auch B-Zellen betroffen. Wegen seines Nebenwirkungs- und Sicherheitsprofils kommt Cladribin aber vor allem bei hochaktiven Verläufen und erfolglosem Therapieversuch mit anderen Wirkstoffen zum Einsatz [24, 37].

Wirksamkeit: In der randomisiert-kontrollierten Phase-III-Studie der CLARITY Study Group, die insgesamt 1326 erwachsene Patient*innen mit RRMS 96 Wochen

lang untersuchte, konnte die signifikante Wirkung anhand folgender Parameter gezeigt werden. Beide Gruppen unter Cladribin Therapie (3,5 mg/kg und 5,25 mg/kg) zeigten im Vergleich zur Placebogruppe eine relative Risiko-Reduktion der jährlichen Schubrate um mehr als 50% (0.14 und 0.15 zu 0.33). Darüber hinaus konnte eine deutliche Verringerung kumulativer MRT-Läsionen sowie eine signifikante Reduktion der Behinderungsprogression, welche nach drei Monaten gemessen wurde, gezeigt werden (Hazard Ratio 0,67 bei 3,5 mg/kg). [81, 82]

Sicherheitsprofil: Unter Cladribin-Therapie zeigte sich eine moderate Häufung von Nebenwirkungen, weshalb vor Behandlungsbeginn eine sorgfältige Nutzen-Risiko Abwägung erfolgen muss. Zu den häufigsten gemeldeten Beschwerden zählen Kopfschmerzen, Infektionen des oberen Respirationstraktes sowie milde bis moderate Lymphopenien. Auch die Wahrscheinlichkeit einer Herpes Zoster Infektion sowie die Entstehung maligner Tumoren ist erhöht. Die Depletion der T- und B-Zellen normalisiert sich in der Regel binnen 90 bzw. 48 Wochen nach Beendigung der zweijährigen Therapie [82-85].

Anwendung und Dosis laut Fachinformation: Cladribin ist als Mavenclad® für die Therapie Erwachsener mit hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose zugelassen. Dazu müssen die Patient*innen allerdings streng definierte Kriterien erfüllen. Die Einnahme erfolgt über einen Zeitraum von zwei Jahren in jeweils zwei kurzen oralen Einnahmephasen an vier bis fünf Tagen in zwei aufeinanderfolgenden Monaten pro Jahr. Ziel ist eine kumulative Gesamtdosis von 3,5 mg/kg Körpergewicht. Aufgrund seines Nebenwirkungsprofils ist Cladribin für Patient*innen mit malignen Erkrankungen oder aktiven chronischen Infektionen kontraindiziert. Außerdem muss eine Schwangerschaft vor Therapiebeginn ausgeschlossen werden [24, 85].

3.3.3 Kategorie 3: Hochaktive Verläufe und anhaltende Krankheitsaktivität

3.3.3.1 Natalizumab

Mit Natalizumab wurde 2004 der erste monoklonale Antikörper zur Infusionstherapie der hochaktiven schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose in den USA und 2006 schließlich in Europa zugelassen. Die Behandlung unterliegt genau definierten Indikationskriterien und darf nur als Monotherapie erfolgen. Der rekombinante humane IgG4 Antikörper inhibiert durch die Blockade der α 4-Untereinheit des Integrin Moleküls, eines Glykoproteins an der Leukozyten-Oberfläche, deren Extravasation. So kann die Interaktion des Integrin Moleküls mit dem so genannten „Vascular cell-adhesion molecule 1“ (VCAM-1) verhindert werden, was unter physiologischer Bedingung zur Bindung und Transmigration von Lymphozyten durch das Endothel führt. Durch den monoklonalen Antikörper wird so die Überwindung der Blut-Hirn-Schranke gehemmt und der Spiegel autoreaktiver Lymphozyten im Liquor erniedrigt, was zu einer verringerten Entzündungsreaktion des zentralen Nervensystems führt [86, 87].

Wirksamkeit: Die Wirksamkeit konnte unter anderem in zwei Phase-III-Studien bestätigt werden. In der AFFIRM Studie wurden insgesamt 942 Patient*innen mit RRMS im Verhältnis 2:1 zur Natalizumab Therapie (300 mg alle vier Wochen) und Placebo Gruppe zugeteilt und es konnte sowohl eine Reduktion der jährlichen Schubrate um 68% nach einem Jahr als auch der Behinderungsprogression um 42% nach zwei Jahren erzielt werden. Die AFFIRM Studie unterliegt allerdings einer gewissen Limitierung aufgrund ihrer Einschlusskriterien, die nicht den Zulassungskriterien entsprechen [88].

In der SENTINEL Studie wurden 1171 Erkrankte unter vorheriger IFN- β -1a Behandlung hinsichtlich derselben primären Endpunkte untersucht. In der Gruppe, die zusätzlich 300 mg Natalizumab erhielt, konnte gegenüber der Kontrollgruppe, die weiterhin nur mit IFN- β -1a und zusätzlichem Placebo therapiert wurde, eine Risikoreduktion der jährlichen Schubrate um 55% und der bestätigten Behinderungsprogression um 24% beobachtet werden. Darüber hinaus zeigte sich in beiden Studien eine signifikante Verminderung Gadolinium-aufnehmender und neu aufgetretener T-2 gewichteter MRT-Läsionen [89, 90].

Sicherheitsprofil: Nach seiner Zulassung in den USA im Jahr 2004 konnte eine Assoziation zum gehäuften Auftreten von progressiv multifokalen Leukenzephalopathien (PML) beobachtet werden, welche zu dessen Widerruf führten. Zu dieser seltenen, potenziell lebensbedrohlichen Nebenwirkung kann es durch die Reaktivierung einer Infektion mit dem John-Cunningham-Virus (JCV) bei therapieinduzierter Immunkomprimierung kommen. Natalizumab konnte 2006 schließlich unter besonderen Auflagen hinsichtlich des JCV-Antikörperstatus Patient*innen mit Immunsupprimierung und der Therapiedauer wieder eingeführt werden. Bei Patient*innen ohne JCV Antikörper besteht ein verschwindend geringes Risiko für eine Natalizumab assoziierte PML. Zu den häufigsten Nebenwirkungen der Infusionstherapie zählen Kopfschmerzen, Übelkeit, Erythem, Harnwegs-, GI-Trakt- und respiratorische Infektionen sowie auch Gelenks- und Muskelschmerzen. Außerdem wurden seltenere Fälle von Hepatotoxizität und Thrombozytopenien gemeldet [37, 60, 90, 91].

Anwendung und Dosis laut Fachinformation: Natalizumab ist für die Monotherapie Erwachsener mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose zugelassen. Die Definition „hochaktiv“ unterliegt dabei strengen Richtlinien und ist gültig bei a) nachweislich hoher persistierender Krankheitsaktivität trotz bereits erfolgtem Therapieversuch mit einem anderen DMT oder b) bei besonders rasch fortschreitender Erkrankung mit entweder zumindest zwei Schüben und Behinderungsprogression im letzten Jahr oder dem definierten Auftreten vermehrter MRT-Läsionen im Gehirn. Die Verabreichung erfolgt in Form von Tysabri® als Infusion von 300 mg Wirkstoff intravenös oder subkutan einmal monatlich [24].

3.3.3.2 Alemtuzumab

Erstmalig zugelassen wurde Alemtuzumab 2001 zeitgleich in der EU und den USA zur Therapie der Chronischen lymphatischen Leukämie (CLL). Im Herbst 2013 erfolgte durch die European Medicines Agency (EMA) auch die Zulassung zur Therapie der aktiven schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose. Der humane monoklonale IgG1-Antikörper targetiert CD52, auch CAMPATH-1H Antigen genannt, ein Glykoprotein der Oberfläche gewisser Leukozyten, dessen genauer Wirkungsmechanismus nur zum Teil erklärt ist. Die Herstellung erfolgt in Säugerzellen mithilfe rekombinanter DNS-Technologie. Alemtuzumab führt zu einer schnellen und langfristigen Depletion CD52-positiver Zellen durch deren Zell- und

Komplement-vermittelte Zytolyse. Dieses Molekül findet sich in sehr hoher Zahl auf B- und T-Lymphozyten, in geringerer Dichte aber auch auf Makrophagen, Monozyten und Eosinophilen [92, 93].

Wenig bis keinerlei CD52 Expression zeigen hingegen neutrophile Granulozyten, Plasmazellen und hämatologische Stammzellen. Anschließend zeigt sich ein langsamer Wiederaufbau der physiologischen Leukozyten-Verhältnisse aus den unbeeinflussten hämatopoetischen Vorläuferzellen. Dabei lassen sich aber sowohl quantitative als auch qualitative Unterschiede in der neuen Zusammensetzung des Immunzell-Repertoires beobachten, was ebenfalls zur Hemmung des Autoimmunprozesses beitragen könnte [92, 94].

Während sich die Zahl der B-Zellen nach etwa drei Monaten wieder normalisiert und nach zwölf Monaten sogar auf etwa 150% Prozent des Ursprungswertes ansteigen kann, dauert die Rückkehr zum Ausgangswert bei CD8+ und CD4+T-Zellen bis zu etwa 30 beziehungsweise 60 Monaten. Die deutlich schnellere Up-Regulation anderer Subsets wie der CD19+ B-Zellen könnte zum erhöhten Auftreten von Nebenwirkungen und sekundären Autoimmunprozessen beitragen [95].

Wirksamkeit: Die signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate konnte in einer Phase-II- (CAMMS223) und zwei randomisierten Phase-III-Studien (CARE-MS I&II) wiederholt gezeigt werden. Auch im Vergleich zur Kontrollgruppe unter Therapie mit Interferon- β -1a 44 μ g dreimal wöchentlich ließ sich diesbezüglich die Überlegenheit Alemtuzumabs beobachten. Die Auswertung von insgesamt 550 erwachsenen Patient*innen mit RRMS in CARE-MS I ergab hinsichtlich der Reduktion der jährlichen Schubrate im Vergleich zur Interferon- β -1a-Therapie eine deutliche Überlegenheit Alemtuzumabs (0.18 zu 0.39) [96, 97].

Eine ähnlich starke Reduktion der Schubrate konnte auch an fast 800 erwachsenen Teilnehmenden mit RRMS in CARE-MS II im Vergleich zur IFN- β -1a Kontrollgruppe gefunden werden (0.26 zu 0.52) [98].

Trotz teils heterogener Ergebnisse bezüglich folgender Endpunkte in den genannten Studien fasst ein systematischer Review der Cochrane Database mit insgesamt 1694 Patient*innen mit RRMS, geteilt in Alemtuzumab und IFN- β -1a Therapie-Gruppen, diese wie folgt zusammen. Neben der Reduktion jährlicher Schübe konnte sowohl in der Low-Dose- (12 mg/d) als auch High-Dose-Gruppe (24

mg/d) im Vergleich zur IFN- β -1a-Therapie-Gruppe eine signifikante Reduktion des Auftretens neuer T2-hyperintensiven MRT-Läsionen nach 24 Monaten gezeigt werden (RR 0,75, 95%CI 0,61-0,93). Ein signifikanter Unterschied im EDSS Score nach 36 Monaten konnte allerdings nur in der High-Dose Gruppe erzielt werden (MD -0,83, 95% CI -1,17 bis -0,49) [99].

Sicherheitsprofil: Alemtuzumab schien in allen untersuchten Studien weitgehend gut tolerabel. Zu den häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen zählten lokale und systemische Infusions-Reaktionen, die sich durch Übelkeit, Kopfschmerzen und Fieber äußerten. Darüber hinaus kommt es jedoch auch zur Häufung von Infektionen und Autoimmunreaktionen wie Immunthrombozytopenien und Nephropathien. Außerdem wurde ein erhöhtes Risiko für Malignome (Schliddrüsen-Karzinom, Melanome, lymphoproliferatives Syndrom) gemeldet. Verglichen mit der IFN- β -1a Therapiegruppe (44 μ g dreimal/Woche) zeigte sich allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied in der generellen Häufigkeit von Nebenwirkungen (RR 1,03; 95% CI 0,97 bis 1,08) und schweren Nebenwirkungen (RR 1,03; 95% CI 0,83 bis 4,54) [99].

Anwendung und Dosis laut Fachinformation: Alemtuzumab 12 mg steht in Form von Lemtrada® als Durchstechflasche zur Infusionstherapie bereit. Die Anwendung beschränkt sich auf erwachsene Patient*innen mit nachweislich hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose. Dazu zählen laut definierten Einschlusskriterien Patient*innen mit schwerer, sehr rasch progressiver RRMS sowie jene mit persistierender, hoher Aktivität trotz durchgeführtem Behandlungsversuch mit einer immunmodulierenden Therapie. Die Behandlung erfolgt in zwei Phasen in einem Abstand von zwölf Monaten. In Phase eins beginnt die Applikation von 12 mg/d an aufeinanderfolgenden Tagen (60 mg Gesamtdosis) und in Phase zwei schließlich an drei aufeinander folgenden Tagen (36 mg Gesamtdosis). Die Anwendung an Patient*innen mit unkontrollierter Hypertonie, Schlaganfall, Myokardinfarkt oder bekannter Koagulopathie sowie anderer bestehender Autoimmunerkrankungen in der Anamnese ist kontraindiziert [24] [93].

3.3.3.3 Ocrelizumab

Mit Ocrelizumab konnte Anfang 2018 in Europa der erste Anti-CD20+ Antikörper offiziell zur Therapie der Multiplen Sklerose zugelassen werden. Er entfaltet seine

Wirkung durch eine Depletion zirkulierender CD20+ B- und zu einem geringeren Anteil auch T-Zellen. Neben Patient*innen mit RRMS wurde auch die Behandlung jener mit primär progressiver MS (PPMS) offiziell von der EMA genehmigt. Damit ist Ocrelizumab aktuell der einzige zugelassene Immunmodulator für die Therapie der PPMS. Während ursprünglich vor allem T-Zellen im Fokus der Theorien zur Krankheitsentstehung und Behandlung der MS standen, gaben Forschungsergebnisse im letzten Jahrzehnt vermehrt Grund zur Annahme, dass auch B-Zellen eine maßgebliche Rolle in der Pathogenese spielen. Diese lässt sich besonders auf ihre Funktion als Quelle Antikörper-produzierender Plasmazellen und den Nachweis oligoklonaler Banden zurückführen. Darüber hinaus könnte auch ein direkter Einfluss durch einen Shift zu Gunsten von B- Memoryzellen mit Antigenkontakt und der Förderung pro-inflammatorischer T-Zell Differenzierung maßgeblich dazu beitragen. Besonders aus der Annahme der möglichen Reaktivierung von Immunglobulinen durch bisher noch unbekannte Autoantigene im ZNS, die zur Pathogenese beitragen, entstand das Konzept der Therapie durch B-Zell Depletion. Als humanisierter CD-20+ Antikörper wurde Ocrelizumab als Nachfolgesubstanz von Rituximab entwickelt, welches bis heute allerdings nur off-label zur Therapie der MS verschrieben werden kann [100, 101].

Wirksamkeit: Die Effektivität von Ocrelizumab ließ sich in den beiden identischen, randomisierten Phase-III-Studien OPERA I mit 821 und OPERA II mit 825 Patient*innen belegen. Die Teilnehmenden wurden jeweils in zwei Gruppen unterteilt. So konnte ein direkter Vergleich der Gruppe unter i.v. Therapie mit Ocrelizumab (600 mg alle 24 Wochen) mit jener unter subkutaner Therapie mit Interferon- β -1a (44 μ g dreimal wöchentlich) für je 96 Wochen gezogen werden. Zusätzlich erhielten alle Teilnehmenden 100 mg Methylprednisolon i.v. vor jeder Infusion. In beiden Studien konnte eine signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate im Vergleich zur Kontrollgruppe unter IFN- β -1a (0,16 zu 0,29) erzielt werden. Ocrelizumab führte außerdem zur deutlichen Reduktion Kontrastmittelaufnehmender Läsionen im kranialen MRT. Darüber hinaus konnte zusätzlich eine Reduktion des Anteils an Teilnehmenden mit bestätigter Behinderungsprogression nach 24 Wochen erhoben werden (6,9% zu 10,5%; absolute Risiko-Reduktion 3,6%). Die spezifische Wirkung bei primär progressiver MS konnte anhand der Phase-III-Studie ORATORIO belegt werden. Neben einer Verringerung des Anteils

an Patient*innen mit bestätigter Behinderungsprogression nach 24 Wochen (29,6 %) im Vergleich zur Placebogruppe (35,7%) konnte außerdem eine signifikante Reduktion T2-gewichteter MRT-Läsionen beobachtet werden [102, 103].

Sicherheitsprofil: Das Risiko für das Auftreten möglicher Nebenwirkungen zeigte sich mit jenem der IFN- β -Therapie in OPERA I&II nahezu ident. Zu den häufigsten Beschwerden zählten neben Infusionsreaktionen (34%) Infektionen der Haut sowie Infekte des oberen und unteren Respirationstraktes. Nach Marktzulassung wurden außerdem schwere Fälle von Herpes Simplex und Varizella-Zoster gemeldet. Hinzu kommt ein möglicherweise leicht erhöhtes Risiko für Malignome [102, 104].

Anwendung und Dosis laut Fachinformation: Ocrelizumab (Ocrevus®) ist neben der Behandlung von Patient*innen mit RRMS auch für jene mit primär progredienter Multipler Sklerose zugelassen. Er stellte bis zur Zulassung Ofatumumabs außerdem den einzig offiziell zugelassenen Anti-CD20-Antikörper zur Therapie der MS dar. Bei Erstverabreichung erfolgt die intravenöse Applikation von 300 mg im Abstand von zwei Wochen. Anschließend wird die Therapie halbjährlich mit 600 mg i.v. fortgeführt. Obwohl die Daten zur Langzeitbehandlung nur in begrenztem Ausmaß verfügbar sind, ist die Behandlungsdauer aktuell nicht zeitlich beschränkt [105].

3.3.3.4 Ofatumumab

Mit der EMA Zulassung von Ofatumumab im März 2021 steht seither ein zweiter monoklonaler Anti-CD20 Antikörper offiziell zur Therapie der aktiven schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose zur Verfügung. Die subkutane Applikation erfolgt hier nach drei zuvor vom behandelnden Arzt verabreichten Initialdosen mit Hilfe eines Autoinjektor-Pens durch den Patient*innen selbst.

Wirksamkeit: Die Wirksamkeit von Ofatumumab konnte in den beiden Phase-III-Doppelblindstudien ASCLEPIOS I&II nachgewiesen werden. Dabei wurden insgesamt 1882 Patient*innen mit RRMS in zwei Gruppen mit unterschiedlichen Therapien eingeteilt und diese für 30 Monate untersucht und miteinander verglichen. Die Betroffenen der Gruppen erhielten entweder Ofatumumab s.c. 20 mg alle vier Wochen (nach vorheriger Ladephase) oder 14 mg Teriflunomid p.o. täglich. Unter Ofatumumab ließ sich im Vergleich zu Teriflunomid in beiden Studien eine signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate erzielen (0,11 und 0,22 in Studie I; 0,10 und 0,25 in Studie II). Zusätzlich ließ sich nach sechs Monaten

außerdem eine verhältnismäßige Reduktion des Anteils an Patient*innen mit bestätigter Behinderungsprogression beobachten (8,1% und 12%) [106].

Sicherheitsprofil: Injektions-assoziierte Nebenwirkungen traten im Rahmen der ASCLEPIOS Studien in rund 20% der Teilnehmenden der Ofatumumab-Gruppe und 15% (bei Placebo Injektion) der Teriflunomid-Gruppe auf. Es zeigte sich eine Häufung von Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfekten sowie Fällen von Lippenherpes [106].

Anwendung und Dosis laut Fachinformation: Die Applikation von Kesimpta® erfolgt in Form von drei initialen subkutanen Injektionen zu je 20 mg Ofatumumab in den Wochen null, eins und zwei mit anschließend monatlichen Dosen beginnend ab Woche vier. Diese werden als Injektionslösung zu ebenfalls je 20 mg Ofatumumab durch die Patient*innen selbst subkutan appliziert [107].

3.3.3.5 Rituximab

Rituximab ist nach wie vor nicht offiziell für die Therapie der MS zugelassen, kann aber Off-Label verschrieben werden. Der monoklonale Anti-CD20-Antikörper wurde ursprünglich zur Behandlung der chronisch-lymphatischen Leukämie (CLL) entwickelt. Mit seiner ähnlichen Wirkungsweise gilt Rituximab als Vorgängersubstanz von Ocrelizumab und Ofatumumab. Obwohl mit Rituximab keine Phase-III-Studien an MS Patient*innen durchgeführt wurden, konnte seine Wirkung für diese in einer Phase-II-Studie (HERMES) belegt werden. Dabei wurden 104 Patient*innen mit RRMS für 48-Wochen unter intravenöser Therapie mit 1000 mg Rituximab oder Placebo untersucht. Im Vergleich zur Placebogruppe konnte eine deutliche Reduktion des Anteils der Patient*innen, die einen weiteren Schub erlitten (20,3% zu 40%), sowie auch ein geringeres Auftreten Kontrastmittelaufnehmender MRT-Läsionen gezeigt werden. In einer Registerstudie konnte darüber hinaus im Vergleich zu anderen injizierbaren immunmodulatorischen Therapien (Dimethylfumarat, Fingolimod und Natalizumab) sogar die geringste jährliche Schubrate unter Rituximab beobachtet werden. Auch hier erfolgt die Applikation nach einer Induktionsphase zu Beginn (1000 mg i.v. im Abstand von vierzehn Tagen) schließlich in einer Dosis von 500-1000 mg i.v. alle sechs Monate [24, 108, 109].

3.3.3.6 Mitoxantron

Als Therapie der zweiten Wahl ist außerdem das Immunsuppressivum Mitoxantron (MX) bei Patient*innen mit therapierefraktärer hochaktiver Multipler Sklerose zugelassen. Es handelt sich dabei um ein synthetisches Anthracendion-Derivat, welches ursprünglich zur Therapie akuter myeloischer Leukämien entwickelt wurde. Als Typ II Topoisomerase-Inhibitor zeigt MX eine potente anti-inflammatorische Wirkung. Die immunsuppressive Wirkung beruht auf seinem Effekt auf proliferierende B- und T-Lymphozyten, wodurch deren Lyse und programmierte Apoptose induziert wird. Zusätzlich konnte eine Inhibierung der ZNS-Migrationsfähigkeit von Monozyten beobachtet werden sowie auch eine verstärkte Th2 Zytokin-Produktion in CD4+ T-Zellen. Aufgrund von potenziell schweren Nebenwirkungen und teils mangelhafter Studienlage kommt Mitoxantron allerdings nur bei persistierender Symptomatik und nach intensiver Nutzen-Risiko-Evaluierung zum Einsatz [37].

Wirksamkeit: Ein systematischer Review der Cochrane Database (2013) hat zur Überprüfung der Effektivität und Sicherheit drei randomisierte Doppelblindstudien mit insgesamt 221 Teilnehmenden unter MX oder Placebo Therapie, jeweils mit und ohne zusätzlichen Glucocorticoid-Stoß, untersucht. Unter Mitoxantron konnte neben der Reduktion des Anteils an Patient*innen mit bestätigter Behinderungsprogression sowie jenem Teil mit aktiven MRT-Läsionen nach sechs Monaten außerdem eine signifikante Verminderung der jährlichen Schubrate (MD - 0,85, 95% CI -1,47 bis 0-23; P = 000,7) beobachtet werden. Die Autoren bezeichnen Mitoxantron als effektive Therapie gegen die Progression und Schubhäufigkeit von RRMS, PRMS und SPMS im untersuchten Follow-Up Zeitraum von insgesamt zwei Jahren [110].

Sicherheitsprofil: Auf Grund von Sicherheitsbedenken ist die Behandlung mit Mitoxantron nur unter engmaschiger Kontrolle und als Therapie zweiter Wahl bei hoher Krankheitsaktivität indiziert. So weisen Studien mit Langzeit-Follow-Up Häufungen systolischer Dysfunktionen (12%) und Therapie-assoziiertes akuter Leukämien auf. Daneben stellen leichte Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Harnwegsinfekte und Leukopenien die häufigsten gemeldeten Beschwerden dar [60, 110].

Anwendung und Dosis Fachinformation: Die Applikation erfolgt als Infusion von 12 mg/ m² Körperoberfläche alle drei Monate. Die Dosis muss entsprechend der Richtlinien der Fachinformation nach Blutbildkontrolle angepasst werden, da eine mögliche Knochenmarksdepression wahrscheinlich ist. Bei besonders aggressiven Krankheitsverläufen kann eine Induktionstherapie mit bis zu einer Infusionshäufigkeit von einmal monatlich erfolgen [111].

Überblick der wahrscheinlichen Wirkungsweisen und Signalwege zugelassener MS-Immunmodulatoren (DMTs)

DMT	Applikation	Wirkungsweise	Effekt auf das Immunsystem
IFN-β	s.c., i.m.	Nicht vollständig erforscht. Teil der IFN I Klasse (Aktivierung von JAK/STAT Signalweg)	Pro-inflammatorische Lymphozyten Aktivierung, ZNS Migration und Monozytenaktivierung ↓; anti-inflammatorische Lymphozyten ↑; TH1→TH2 Shift
Glatiramer-actetat	s.c., i.m.	Nicht vollständig erforscht. Spektrum von Signalwegen. Konkurrenz mit Myelin Antigen um MHC-Bindung an APC's	T-Zell Autoreaktivität auf Myelin-Antigene ↓; Zahl der B-Zellen & B-Memory-Zellen ↓; TH1→TH2 Shift; anti-inflammatorische B-Zell Phänotypen ↑; Tregs ↑;
Dimethyl-fumarat	p.o.	Nrf-2 Aktivierung und Inhibierung des NF-κB Signalwegs	Nrf2 ↑; Tregs und CD56 NK-Zellen ↑; Antioxidantien ↑; Apoptose von B- und T-Zellen ↑; TH1/TH17→TH2 Shift; Shift von pro- zu antiinflammatorischer Mikrogliä; pro-inflammatorische Zytokine ↓; ZNS Migration ↓;
Teriflunomid	p.o.	DHODH Inhibierung → Reduktion der de-novo Pyrimidin-Synthese und DNA Replikation proliferierender B-/ T-Zellen	Aktivierte T- und B-Zell Proliferation ↓; pro-inflammatorische Zytokine ↓; Tregs ↑;
Fingolimod, Ozanimod, Siponimod, Ponesimod	p.o. p.o.	Sphingosin-1-Phosphat Rezeptor Modulator → funktioneller Antagonist der S1P Rezeptoren; Hemmung der Lymphozyten Emigration; Effekt auf	Lymphozyten Emigration ↓; Sequestrierung proinflammatorischer B- und T-Zellen in peripheren Lymphorganen ↑; Zytotoxizität ↓; regulatorische T-Zellen ↑;

		Neuro- und Gliazellen des ZNS		
Cladribin	p.o.	Purin-Nukleosid Analogen interferiert mit DNA-Synthese und Reparatur, vorwiegend in aktivierten Lymphozyten	Relativer regulatorischer aktivierte Lymphozyten ↓	Anstieg T-Zellen,
Natalizumab	i.v.	mAb (IgG4) targetiert und bindet alpha-4 Untereinheit von Integrin Molekülen auf Leukozyten	ZNS Migration von Lymphozyten ↓	
Alemtuzumab	i.v.	mAb (IgG1) targetiert CD 52 vorwiegend auf T- und B-Zellen und führt zur Lyse via CDC und ADCC	T- und B-Zellen ↓; CD56 NK und Tregs ↑; Lymphozyten-Remodellierung	
Ocrelizumab, Ofatumumab, Rituximab	i.v.	mAb (IgG1(?)) targetiert CD20 auf B-Zellen und führt zur Lyse via ADCC und CDDC	B-Zell Depletion; regulatorischer B-Zellen;	Anstieg
Mitoxantron	i.v.	Typ II Topoisomerase-Inhibitor	Immunsuppression; Apoptose und Lyse proliferierender T- und B-Lymphozyten	

IFN, Interferon; JAK/STAT, Januskinase/ "signal transducers and activators of transcription"; MHC, Haupthistokompatibilitäts-Komplex; APC, Antigen-präsentierende Zelle; mAb, Monoklonaler Antikörper; Treg, T regulatorische Zellen; NK, Natürliche Killerzellen; DHODH, Dihydroorotate Dehydrogenase; TH, T-Helfer Zellen; ADCC, antibody-dependent celular cytotoxicity; CDC, complement-dependent cytotoxicity; Nrf2, "Nuclear factor-erythroid factor 2-related factor"; NF-xB, "nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells"; MS, Multiple Sklerose;

Tabelle T1 In Anlehnung an [37].

4 Methodik

Vorab wurden die Informationen aus sieben bereits bestehenden, systematischen Reviews mit verwandter Thematik zusammengetragen und evaluiert [33, 37-40, 112, 113].

Anschließend wurden die Datenbanken MEDLINE (PubMed), Embase und das Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) auf Publikationen zur Therapie der Multiplen Sklerose im Zeitraum von 1970 bis inklusive Februar 2022 durchsucht. Den Schwerpunkt stellte die Identifizierung randomisiert-kontrollierter Doppelblindstudien an Patient*innen mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose, insbesondere der Zulassungsstudien der jeweiligen Medikamente, dar. Nur Studien von Teilnehmenden mit bestätigter Erkrankung an RRMS im Sinne der Poser-Kriterien oder originalen beziehungsweise modifizierten McDonald-Kriterien wurden miteinbezogen. Bei entsprechender Relevanz wurden vereinzelt zusätzlich weitere Publikationen inkludiert.

Die Auswahl der relevanten Therapieformen erfolgte anhand der S2k-Leitlinien zur Diagnose und Therapie der MS. Entsprechend dieser ergab sich die Suchstrategie aus folgenden MESH-Terms, die miteinander durch AND und OR Funktionen kombiniert wurden: „Glucocorticoide“, „Plasmapherese“, „Immunoabsorption“, „Interferone-beta-1a“, „Interferone-beta-1b“, „Peginterferone-beta-1a“, „Glatiramer acetate“, „Teriflunomide“, „Dimethyl fumarate“, „Cladribine“, „Fingolimod“, „Siponimod“, „Ponesimod“, „Ozanimod“, „Natalizumab“, „Alemtuzumab“, „Ocrelizumab“, „Ofantuzumab“, „Rituximab“, „Mitoxantrone“, „Therapy“, „Multiple Sclerosis“, „RRMS“, „DMTs“, „Safety“, „Efficacy“ und „Adverse Events“. Zusätzlich wurden die Referenzen anderer relevanter Reviews gescreent. Es wurden kategorisch nur Publikationen in deutscher und englischer Sprache evaluiert. Der maximale Follow-Up Zeitraum betrug 36 Monate.

Anschließend wurden die Abstracts der Suchergebnisse gescreent und die Auswahl der Volltext Versionen potenziell relevanter Publikationen getroffen.

Primäre Endpunkte stellen die Wirksamkeit (Reduktion der jährlichen Schubrate) sowie die Sicherheit beziehungsweise Verträglichkeit (Häufigkeit von Nebenwirkungen innerhalb von 24 Monate) dar. Sekundäre Endpunkte sind die

Reduktion bestätigter Behinderungsprogression sowie die Reduktion kumulativer Kontrastmittel-aufnehmender (Gd 64) & T2-gewichteter MRT-Läsionen.

5 Resultate

Primärer Endpunkt der Evaluation der Immunmodulierenden Therapien stellte die Reduktion der jährlichen Schubrate sowie das Ausmaß der Zahl therapieassoziiertes Nebenwirkungen dar. Sekundäre Endpunkte bilden die Reduktion des Auftretens neuer T2-gewichteter Läsionen sowie der Zahl aktiver Gadolinium-aufnehmender Läsionen im MRT und die Reduktion des Anteils der Patient*innen mit bestätigter Behinderungsprogression. Letzteres wurde in verschiedenen Studien zu heterogenen Zeitpunkten erhoben, was die Interpretation erschwert. Insgesamt wurden 62 Publikationen, die zwischen 1993 und 2021 veröffentlicht wurden, zur Evaluation herangezogen. In Tabelle T2 wird die Wirksamkeit der repräsentativsten klinischen Phase III Studien anhand der definierten Parameter verglichen. Die Studiendauer betrug in den meisten Fällen zwei Jahre. Es wurden fast ausschließlich Patient*innen mit schubförmig remittierender Form (RRMS) untersucht. Das Alter der Teilnehmer*innen belief sich in der Regel auf 18 bis 55 beziehungsweise 18 bis 60 Jahre und der EDSS Score bei Studieneintritt auf 0-5, 0-5,5 (und einmalig 3,5-6,5). Von 15 (mit Mitoxantron 16) immunmodulierenden Therapien hatten bis auf Ponesimod, Ozanimod, Alemtuzumab, Ocrelizumab und Ofantimumab alle zumindest eine Placebo-kontrollierte Untersuchung. Die anderen wurden in den genannten Studien entweder mit Interferon- β -1a oder Teriflunomid verglichen. Dies erschwert die direkte Vergleichbarkeit und muss bei der Interpretation beachtet werden. Hinsichtlich ihrer Wirksamkeit zeigten sich alle DMT's dem Placebo überlegen. Die Reduktion der durchschnittlichen jährlichen Schubrate (ARR) belief sich im Vergleich zur Placebo Gruppe auf Werte zwischen 27% (Low-Dose IFN- β -1a) und 68% (Natalizumab), die Reduktion aktiver Gadolinium-aufnehmender MRT-Läsionen zwischen 45% (Glatirameracetat) und 92% (Natalizumab). Die jener neu aufgetretener T2-gewichteter MRT-Läsionen lagen zwischen 35% (Glatirameracetat) und 85% (Dimethylfumarat). Die Reduktion des Anteils der Patient*innen mit bestätigter Behinderungsprogression laut definierter Kriterien der

jeweiligen Studien lassen einen direkten Vergleich allerdings nicht zu, da die Zeitpunkte der jeweiligen Evaluierung unterschiedlich ausgewählt wurden.

Überblick und Vergleich der individuellen Wirksamkeit der immunmodulierenden Therapien					
DMT	Relative-Reduktion ARR	Reduktion des Pat.-Anteil mit Behinderungsprogr.	Reduktion aktiver Gd+ MR Läsionen	Reduktion neuer T2-Läsionen	Publikation
IFN-β 1b (Betaferon®, Extavia®)	34%	19%	75%	83%	43: IFN MS Study Group 1993
IFN-β 1a (Rebif®, Avonex®)	27% (22mg), 33% (44mg)	27% & 33%	84%	78%	48: PRIMS 1998
Peg IFN-β 1a (Plegridy®)	36%	38%	86%	67%	51: ADVANCE 2014
Glatiramer - actetat (Copaxone®)	35%	(heteroge Ergebnisse)	45%	35%	53: GALA 2013; 54: Cochrane Sys. Review
Dimethyl - fumarat (Tecfidera®)	53%	30%	90%	85%	58: DEFINE 2012
Teriflunomid (Aubagio®)	31%	30%	80%	67%	63: TEMSO 2011
Fingolimod, (Gilenya®)	54%	32% nach 3M	82%	74%	70: FREEDOMS 2010
Ponesimod (Ponvory®)	31%	vergleichbar	-	56%	80: OPTIMUM 2021 vs (Teriflunomid)
Ozanimod (Zeposia®)	38%	vergleichbar	53%	42%	78: RADIANCE 2019 (vs. IFN-β-1a)
Siponimod, (Mayzent®)	55,50%	21% nach 3M	-	79%	77: EXPAND 2018
Cladribin (Mavenclad®)	57%	33%	86%	73%	82: CLARITY 2010

Natalizumab (Tysabri®)	68%	42% nach 2 Jahren	92%	83%	89: AFFIRM 2006
Alemtuzumab (Lemtrada®)	50%	40% nach 6M	61%	32%	99: CARE-MS II 2012 (vs. IFN-β-1a)
Ocrelizumab, (Ocrevus®)	46%	40&24% nach 3 M	94&95%	80&90%	103: OPERA I&II 2017 (vs. IFN-β-1a)
Ofantumumab (Kesimpta®)	50&60%	23&23%	>95%	82&85%	106: ASCLEPIOS I&II 2020 (vs. Teriflunomid)

Tabelle T2 In Anlehnung an [37].

Bezüglich der Sicherheit und Verträglichkeit lässt sich eine deutliche Heterogenität beobachten, was die Wahl der Therapie maßgeblich beeinflusst. Das unterschiedlich definierte Ausmaß der jeweiligen erfassten Nebenwirkungen erschwert allerdings die direkte Vergleichbarkeit. Insgesamt sind die in Tabelle T3 aufgelisteten Nebenwirkungen bei den entsprechenden Therapien typisch. Die häufigsten beobachteten Reaktionen stellen dabei Infektionen des oberen Respirationstraktes, gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen sowie Infektionen durch opportunistische Erreger dar. Hinzu kommen bei intravenöser Applikation häufig lokale Entzündungsreaktionen an der Einstichstelle. Bei fast allen immunmodulierenden Therapien sind außerdem milde bis moderate Lymphopenien sowie eine Erhöhung der Lebertransaminasen bei hepatotoxischer Wirkung möglich. Die Therapeutika der Sphingosin-1-Rezeptor-Modulatoren Gruppe zeigt zudem eine Häufung an bradykarden Arrhythmien und Makulaödemem. Bei den S1P-Rezeptor-Modulatoren, den monoklonalen Antikörpern und Cladribin besteht außerdem der Verdacht eines erhöhten Malignom-Risikos. Ein ebenso erhöhtes Risiko für Leukämie-Erkrankungen zeigt sich unter Mitoxantron Therapie. Mitoxantron ist außerdem mit einer deutlichen Häufung systolischer Dysfunktionen assoziiert und sollte aufgrund seiner potenziell gefährlichen Nebenwirkungen nur bei therapierefraktärem Schub und unter genauer Evaluierung des Nutzen-Risiko-Profiles begonnen werden. Unter Fingolimod, Dimethylfumarat und Natalizumab konnten darüber hinaus schwere Fälle von progressiver multifokaler Leukenzephalopathie beobachtet werden. Während die allgemeine Nebenwirkungshäufigkeiten der Immunmodulatoren nicht einheitlich mit der

Wirksamkeit korrelieren, ist mit wachsender Wirkungspotenz aber ein tendenziell steigendes Risiko schwerer Nebenwirkungen ersichtlich. Im Laufe der Recherchen kristallisierte sich als besserer Endpunkt zur Vergleichbarkeit der Sicherheits- und Verträglichkeitsprofile die Zahl Nebenwirkungs-assoziiierter Therapieabbrüche heraus. Dieser sollte Gegenstand weiterer Literaturrecherchen sein.

Überblick der häufigsten typischen Nebenwirkungen

DMT	Applikation	Nebenwirkungen
IFN- β	s.c., i.m.	Grippe-Symptomatik, Kopfschmerzen, Depression, Erschöpfung, lokale Entzündungsreaktionen an der Einstichstelle, milde Lymphopenien, selten hepatotoxische Wirkung, thrombozytäre Mikroangiopathien
Glatiramer-actetat	s.c., i.m.	Lokale Injektionsreaktionen, systemische Postinjektionsreaktionen, Urtikaria, Lymphadenopathien, Lipoatrophie, hepatotoxische Wirkung
Dimethyl-fumarat	p.o.	Erytheme, milde bis moderate gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen; Lymphopenien, Lebertransaminasen \uparrow , Fälle von Progressiver multifokaler Enzephalopathie
Teriflunomid	p.o.	Diarrhoe, Übelkeit, Haarausfall, Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (ALT), Hypertonie, Neutropenie und Lymphopenie
Cladribin	p.o.	Kopfschmerzen, Gastrointestinale Beschwerden, Infektionen des oberen Respirationstraktes, milde bis moderate Lymphopenien, Herpes Zoster, Risiko \uparrow für Entstehung maligner Tumoren
Fingolimod, Ozanimod, Siponimod, Ponesimod	p.o.	Kopfschmerz, erhöhte Leberenzyme, Grippe-symptomatik, abdominale sowie Glieder- und Rückenschmerzen, bradykarde Arrhythmien, AV-Block, Makula Ödeme, opportunistische respiratorische Infektionen, progressive multifokale Enzephalopathie, mögliche Assoziation mit erhöhtem Risiko zu malignen Hauttumoren, Lymphozyten, Hypertension, Lebertransaminasen \uparrow
Natalizumab	i.v.	Kopfschmerzen, Übelkeit, Erythem, Harnwegs-, GI-Trakt- und respiratorische Infektionen sowie auch Gelenks- und Muskelschmerzen, seltene Fälle von Hepatotoxizität und Thrombozytopenie, progressive multifokale Leukenzephalopathien, Herpes Zoster, JCV Infektion

Alemtuzumab	i.v.	Lokale & systemische Infusions-Reaktionen, Übelkeit, Kopfschmerzen und Fieber, Infektionen, Autoimmunreaktionen wie Immunthrombozytopenien und Nephropathien, erhöhtes Malignom-Risiko
Ocrelizumab,	i.v.	Lokale Infusionsreaktionen, Infektionen der Haut sowie Infekte des oberen und unteren Respirationstraktes, Herpes Simplex, Varizella-Zoster, möglicherweise erhöhtes Malignom-Risiko
Ofantimumab	i.v.	Lokale & systemische Infusionsreaktionen, Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfekten, Herpes labialis
Mitoxantron,	i.v.	Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Harnwegsinfekte und Leukopenien, Häufungen systolischer Dysfunktion (12%), Therapie-assoziierte akute Leukämien

DMT, Disease modifying therapy; IFN, Interferon; PML, Progressive multifokale Leukenzephalopathie; GI-Trakt, Gastrointestinal-Trakt; JCV, John Cunningham Virus; ALT, Alanin-Aminotransferase;

Tabelle T3 In Anlehnung an [37]

Ein systematischer Review aus dem Jahr 2021 mit 23 untersuchten immunmodulierenden Präparaten hat außerdem versucht, das Verhältnis der Reduktion der jährlichen Schubrate zur Zahl der Nebenwirkungs-assoziierten Studienabbrüche grafisch darzustellen. Dabei ließen sich die meisten Nebenwirkungsassoziierten Drop-Outs unter Glatirameracetat, Dimethylfumarat sowie IFN- β -1a und Peginterferon- β -1a beobachten. Die geringsten dieser Abbrüche wurden hier unter Alemtuzumab, Ocrelizumab, Natalizumab und Fingolimod beobachtet, jenen Immunmodulatoren, die außerdem eine hohe Wirksamkeit zeigen. Diese direkte Gegenüberstellung kann als Versuch, das jeweilige Nebenwirkungsprofil in Relation zu seiner Wirksamkeit zu veranschaulichen, interpretiert werden. Dabei muss allerdings eine gewisse Verzerrung angenommen werden, da die Zahl der Nebenwirkungs-assoziierten Therapieabbrüche nicht direkt die Nebenwirkungslast repräsentiert, sondern auch anderen Einflussfaktoren (Therapiefortschritt, Leidensdruck) unterliegen. Darüber hinaus stellt die jährliche Schubrate nur eine vieler Kennzahlen zur Evaluierung des Therapieerfolgs dar. Diese favorisiert hinsichtlich der beiden Parameter ebenfalls Alemtuzumab, Ozanimod, Natalizumab und Cladribin. Gewisse Interferon- β

Präparate hingegen erwiesen sich bei geringer Wirksamkeit und zahlreichen NW-assozierten Studienabbrüchen als nachteiligste Therapie. [113]

6 Diskussion

Die Multiple Sklerose ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen weltweit. Das Spektrum an Behandlungsmöglichkeiten hat sich über die letzten 20 Jahre vervielfacht. Während die Glukokortikoid Stoßtherapie trotz unzureichender Studiendaten bezüglich eines langfristigen therapeutischen Effekts weiterhin der Goldstandard ist, gibt es besonders im Bereich der immunmodulierenden Therapien stetig Neuerungen. Seit der Zulassung von Interferon- β als erste DMT der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose im Jahr 1993 sind bis heute (25. März 2022) mehr als 15 weitere Immunmodulatoren offiziell in Europa zugelassen worden. Dies birgt für behandelnde Neurologen immer wieder die Herausforderung, gewohnte Behandlungsschemata zu optimieren und individuell auf die einzelnen Patient*innen abzustimmen. Dabei stellen besonders variable Kennzahlen der Endpunkte der jeweiligen Publikationen sowie die begrenzte Anzahl an Vergleichsstudien eine besondere Hürde dar. Mit einem Versuch der Einordnung schlug im Jahr 2015 die Association of British Neurologists (ABN) vor, die zugelassenen immunmodulierenden Therapien bezüglich ihrer Wirksamkeit in zwei Klassen zu unterteilen. Einerseits in die DMTs mit moderater Wirksamkeit und einer durchschnittlichen Reduktion der Schubrate um 30-50% (IFN- β , Glatirameracetat, Teriflunomid, Dimethylfumarat, S1P Rezeptor-Modulatoren) und andererseits in jene mit hoher Wirksamkeit mit durchschnittlicher Reduktion der Schubrate um >50% (damals Alemtuzumab, Natalizumab). [114]

Trotzdem gestaltet sich die definitive Therapieentscheidung oft schwierig. Zweiter wichtiger Faktor stellt die Verträglichkeit der jeweiligen DMTs dar. Während sich teils ähnliche Nebenwirkungsprofile wie in Kontrollgruppen unter Placebothherapie finden, zeigen hochwirksame Präparate wie Mitoxantron seltene schwerwiegende Nebenwirkungen oder unterliegen speziellen Kontraindikationen. Die detaillierte Risiko-Nutzen Abwägung obliegt dem behandelnden Neurologen. Hilfe hierbei bieten neben rezenten Publikationen außerdem aktualisierte Therapie-Leitfäden wie die S2k-Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS 2021. Je nach aktueller Krankheitsaktivität, Komorbiditäten der Patient*innen und im Fall therapierefraktärer

Symptomatik kann eine stufenweise Eskalation der immunmodulierenden Therapien erfolgen (siehe Abb. 1). Obwohl bereits thematisch verwandte Literaturrecherchen publiziert wurden, nimmt diese mit ihrer aktuellen Fassung zugelassener Immunmodulatoren (25. März 2022) und mit Fokus auf den europäischen Raum eine Sonderstellung ein. Die Resultate dieser Literaturrecherche implizieren, dass alle untersuchten DMTs im Vergleich zum Placebo eine signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate im Follow-Up Zeitraum von zwei Jahren erzielen. Insgesamt gelingt, wie auch in Quellen verwandter Thematik, eine grobe Einordnung nach unterschiedlicher Wirksamkeit in drei Gruppen. 1: Die monoklonalen Antikörper Alemtuzumab, Natalizumab, Ocrelizumab und Ofatumumab zeigen im Vergleich bei akzeptablem Sicherheitsprofil deutlich die beste Wirksamkeit. 2: Cladribin, Fingolimod & andere S1P Rezeptor-Modulatoren, Dimethylfumarat und Peginterferon- β -1a weisen eine moderate Wirksamkeit auf. 3: Die als erstes zugelassenen DMTs Interferon- β und Glatirameracetat zeigen die vergleichsweise geringste Wirksamkeit. Trotzdem sind sie mit akzeptablem Sicherheitsprofil und umfassenden Langzeit-Studiendaten weiterhin als First-Line Therapeutika im Einsatz. Mitoxantron zeigt eine vergleichbar hohe Wirksamkeit wie die monoklonalen Antikörper der Gruppe eins, sollte aufgrund geringer Studiendaten und möglicher schwerer Nebenwirkungen der Eskalationstherapie bei hochaktiver, therapieresistenter Symptomatik vorbehalten werden. Die erhobenen Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen sowohl unter den monoklonalen Antikörpern mit anderen DMTs vergleichbar ist. Die Wirksamkeit der Immunmodulatoren geht nicht einheitlich mit einem erhöhten Nebenwirkungsrisiko einher. Die erhobenen Daten ermöglichen aber die Interpretation einer möglichen Tendenz wachsenden Risikos für schwere Nebenwirkungen mit zunehmender Wirkungs-Potenz der jeweiligen DMTs. Insgesamt lassen sich bei hoher Wirksamkeit und dennoch akzeptabler Verträglichkeit die geringsten Dropout Raten bei Alemtuzumab, Natalizumab, Ofatumumab und Cladribin beobachten.

Die folgenden Limitationen dieser Diplomarbeit müssen berücksichtigt werden. Die bestätigte Behinderungsprogression stellt einen nicht direkt vergleichbaren primären Endpunkt dar. Die Schwierigkeit im Vergleich dieser liegt in den homogenen Definitionskriterien sowie den unterschiedlichen Follow-Up Zeiträumen.

Außerdem lässt die variable Beschreibung der Nebenwirkungen teils keine adäquate Einschätzung des tatsächlichen Schweregrades zu. Eine optimierte Vergleichbarkeit könnte eben dort durch die Gegenüberstellung der Nebenwirkungs-assoziierten Drop-Out Raten ermöglicht werden. Darüber hinaus werden zur Sicherung aktueller Daten weitere Langzeit- sowie direkte Vergleichsstudien benötigt. Diese sollten Gegenstand zukünftiger Forschung sein.

7 Conclusio

Während sich die Behandlungsoptionen im akuten Schub, trotz kontroverser Ergebnisse hinsichtlich eines langfristigen Effekts, weiterhin vor allem auf die Glukokortikoid-Stoßtherapie sowie Plasmapherese und Immunadsorption beschränken, wächst das Feld der immunmodulierenden Therapeutika stetig. Die Daten, die im Zuge dieser Literaturrecherche erhoben wurden, implizieren im Vergleich der Immunmodulatoren eine überlegene Wirksamkeit bei adäquater Verträglichkeit von Alemtuzumab, Ofatumumab, Natalizumab gefolgt von Fingolimod und Cladribin bei Patient*innen mit RRMS. Weitere Studien sind erforderlich, um die Langzeitwirkung der Therapeutika zu erforschen. Die Ergebnisse könnten aber zur Entscheidungsfindung bei klinischen Behandlungen beitragen.

8 Literaturverzeichnis

1. Achiron, A., et al., *Cancer incidence in multiple sclerosis and effects of immunomodulatory treatments*. Breast Cancer Res Treat, 2005. **89**(3): p. 265-70.
2. Olsson, T., et al., *Autoreactive T lymphocytes in multiple sclerosis determined by antigen-induced secretion of interferon-gamma*. J Clin Invest, 1990. **86**(3): p. 981-5.
3. Sospedra, M. and R. Martin, *Immunology of Multiple Sclerosis*. Semin Neurol, 2016. **36**(2): p. 115-27.
4. Ascherio, A., K.L. Munger, and J.D. Lünemann, *The initiation and prevention of multiple sclerosis*. Nat Rev Neurol, 2012. **8**(11): p. 602-12.
5. Reich, D.S., C.F. Lucchinetti, and P.A. Calabresi, *Multiple Sclerosis*. N Engl J Med, 2018. **378**(2): p. 169-180.
6. Kingwell, E., et al., *Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review*. BMC Neurol, 2013. **13**: p. 128.
7. Galea, I., N. Ward-Abel, and C. Heesen, *Relapse in multiple sclerosis*. Bmj, 2015. **350**: p. h1765.
8. Thompson, A.J., et al., *Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria*. Lancet Neurol, 2018. **17**(2): p. 162-173.
9. Nourbakhsh, B. and E.M. Mowry, *Multiple Sclerosis Risk Factors and Pathogenesis*. Continuum (Minneap Minn), 2019. **25**(3): p. 596-610.
10. Ottenhoff, T.H., *Selective modulation of T-cell responses in autoimmunity and cancer*. Immunol Today, 1996. **17**(2): p. 54-5.
11. Ben-Nun, A., H. Wekerle, and I.R. Cohen, *The rapid isolation of clonable antigen-specific T lymphocyte lines capable of mediating autoimmune encephalomyelitis*. Eur J Immunol, 1981. **11**(3): p. 195-9.

12. Pettinelli, C.B. and D.E. McFarlin, *Adoptive transfer of experimental allergic encephalomyelitis in SJL/J mice after in vitro activation of lymph node cells by myelin basic protein: requirement for Lyt 1+ 2- T lymphocytes*. J Immunol, 1981. **127**(4): p. 1420-3.
13. Hedström, A.K., et al., *Exposure to environmental tobacco smoke is associated with increased risk for multiple sclerosis*. Mult Scler, 2011. **17**(7): p. 788-93.
14. Wekerle, H., K. Berer, and G. Krishnamoorthy, *Remote control-triggering of brain autoimmune disease in the gut*. Curr Opin Immunol, 2013. **25**(6): p. 683-9.
15. Fujinami, R.S. and M.B. Oldstone, *Amino acid homology between the encephalitogenic site of myelin basic protein and virus: mechanism for autoimmunity*. Science, 1985. **230**(4729): p. 1043-5.
16. Gran, B., et al., *Molecular mimicry and multiple sclerosis: degenerate T-cell recognition and the induction of autoimmunity*. Ann Neurol, 1999. **45**(5): p. 559-67.
17. Wucherpfennig, K.W. and J.L. Strominger, *Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein*. Cell, 1995. **80**(5): p. 695-705.
18. Rudolf Manfred Schmidt, J.H.F. Frank Hoffmann, and W. Köhler, *Multiple Sklerose* 2015: Urban & Fischer Verlag/Elsevier.
19. Ascherio, A. and K.L. Munger, *Epstein-barr virus infection and multiple sclerosis: a review*. J Neuroimmune Pharmacol, 2010. **5**(3): p. 271-7.
20. Brück, W., et al., *Macrophages in multiple sclerosis*. Immunobiology, 1996. **195**(4-5): p. 588-600.
21. Brück, W., et al., *Monocyte/macrophage differentiation in early multiple sclerosis lesions*. Ann Neurol, 1995. **38**(5): p. 788-96.
22. Power, C., et al., *The human microbiome in multiple sclerosis: pathogenic or protective constituents?* Can J Neurol Sci, 2010. **37 Suppl 2**: p. S24-33.

23. Uptodate. *Treatment of acute exacerbations of multiple sclerosis in adults*. 20.8.2021]; Available from: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-acute-exacerbations-of-multiple-sclerosis-in-adults?search=Treatment%20of%20acute%20exacerbations%20of%20multiple%20sclerosis%20in%20adults&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
24. Medizin, A.o.D.P.d.w. *Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-opticaSpektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen*. 15.11.2021]; Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050LGI_S2e_Diagnose-Therapie-Multiplen-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte_Erkrankungen_2021-05_1.pdf.
25. Beubler, E., *Kompendium der Pharmakologie*. 2018: Springer Verlag.
26. Grauer, O., et al., *[Glucocorticosteroid therapy in optic neuritis and multiple sclerosis. Evidence from clinical studies and practical recommendations]*. *Nervenarzt*, 2001. **72**(8): p. 577-89.
27. Burton, J.M., et al., *Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. **12**: p. Cd006921.
28. Filippini, G., et al., *Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000(4): p. Cd001331.
29. Le Page, E., et al., *Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial*. *Lancet*, 2015. **386**(9997): p. 974-81.
30. Koziolok, M.J., et al., *Immunoadsorption in steroid-refractory multiple sclerosis*. *Atheroscler Suppl*, 2013. **14**(1): p. 175-8.
31. Ehler, J., et al., *Response to Therapeutic Plasma Exchange as a Rescue Treatment in Clinically Isolated Syndromes and Acute Worsening of Multiple*

- Sclerosis: A Retrospective Analysis of 90 Patients*. PLoS One, 2015. **10**(8): p. e0134583.
32. Pfeuffer, S., et al., *Comparing Plasma Exchange to Escalated Methyl Prednisolone in Refractory Multiple Sclerosis Relapses*. J Clin Med, 2019. **9**(1).
 33. Bates, D., *Treatment effects of immunomodulatory therapies at different stages of multiple sclerosis in short-term trials*. Neurology, 2011. **76**(1 Suppl 1): p. S14-25.
 34. Rae-Grant, A., et al., *Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology*. Neurology, 2018. **90**(17): p. 777-788.
 35. Freedman, M.S., et al., *Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations*. Can J Neurol Sci, 2020. **47**(4): p. 437-455.
 36. Chalmer, T.A., et al., *Early versus later treatment start in multiple sclerosis: a register-based cohort study*. Eur J Neurol, 2018. **25**(10): p. 1262-e110.
 37. Rommer, P.S., et al., *Immunological Aspects of Approved MS Therapeutics*. Front Immunol, 2019. **10**: p. 1564.
 38. Wingerchuk, D.M. and J.L. Carter, *Multiple sclerosis: current and emerging disease-modifying therapies and treatment strategies*. Mayo Clin Proc, 2014. **89**(2): p. 225-40.
 39. Du Pasquier, R.A., D.D. Pinschewer, and D. Merkler, *Immunological mechanism of action and clinical profile of disease-modifying treatments in multiple sclerosis*. CNS Drugs, 2014. **28**(6): p. 535-58.
 40. Pardo, G. and D.E. Jones, *The sequence of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations*. J Neurol, 2017. **264**(12): p. 2351-2374.
 41. Chen, M., et al., *Regulatory effects of IFN-beta on production of osteopontin and IL-17 by CD4+ T Cells in MS*. Eur J Immunol, 2009. **39**(9): p. 2525-36.

42. Mirandola, S.R., et al., *Interferon-beta modifies the peripheral blood cell cytokine secretion in patients with multiple sclerosis*. *Int Immunopharmacol*, 2009. **9**(7-8): p. 824-30.
43. *Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group*. *Neurology*, 1993. **43**(4): p. 655-61.
44. Rudick, R.A. and S.E. Goelz, *Beta-interferon for multiple sclerosis*. *Exp Cell Res*, 2011. **317**(9): p. 1301-11.
45. Goodin, D.S., et al., *Survival in MS: a randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFN β -1b trial*. *Neurology*, 2012. **78**(17): p. 1315-22.
46. Oliver, B.J., E. Kohli, and L.H. Kasper, *Interferon therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of the comparative trials*. *J Neurol Sci*, 2011. **302**(1-2): p. 96-105.
47. Sato, D.K., et al., *Neutralizing antibodies are associated with a reduction of interferon- β efficacy during the treatment of Japanese multiple sclerosis patients*. *Tohoku J Exp Med*, 2012. **228**(2): p. 85-92.
48. *Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group*. *Lancet*, 1998. **352**(9139): p. 1498-504.
49. Durelli, L., et al., *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. **359**(9316): p. 1453-60.
50. Baker, D.P., et al., *PEGylated interferon beta-1a: meeting an unmet medical need in the treatment of relapsing multiple sclerosis*. *J Interferon Cytokine Res*, 2010. **30**(10): p. 777-85.

51. Calabresi, P.A., et al., *Pegylated interferon β -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study*. *Lancet Neurol*, 2014. **13**(7): p. 657-65.
52. Arnon, R. and R. Aharoni, *Mechanism of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis and its potential for the development of new applications*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004. **101 Suppl 2**(Suppl 2): p. 14593-8.
53. Khan, O., et al., *Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis*. *Ann Neurol*, 2013. **73**(6): p. 705-13.
54. La Mantia, L., L.M. Munari, and R. Lovati, *Glatiramer acetate for multiple sclerosis*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(5): p. Cd004678.
55. Salama, H.H., et al., *Blocking effects of serum reactive antibodies induced by glatiramer acetate treatment in multiple sclerosis*. *Brain*, 2003. **126**(Pt 12): p. 2638-47.
56. La Mantia, L., et al., *Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. **11**(11): p. Cd009333.
57. Havrdova, E., et al., *Oral BG-12 (dimethyl fumarate) for relapsing-remitting multiple sclerosis: a review of DEFINE and CONFIRM*. *Evaluation of: Gold R, Kappos L, Arnold D, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2012;367:1098-107; and Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. N Engl J Med 2012;367:1087-97*. *Expert Opin Pharmacother*, 2013. **14**(15): p. 2145-56.
58. Gold, R., et al., *Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis*. *N Engl J Med*, 2012. **367**(12): p. 1098-107.
59. Gold, R., et al., *Safety and efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 9 years' follow-up of DEFINE, CONFIRM, and ENDORSE*. *Ther Adv Neurol Disord*, 2020. **13**: p. 1756286420915005.

60. Uptodate. *Disease-modifying therapies for multiple sclerosis: Pharmacology, administration, and adverse effects*. 8.8.21]; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/disease-modifying-therapies-for-multiple-sclerosis-pharmacology-administration-and-adverse-effects?csi=d6e89b04-e5ec-4697-a17f-8bd736d6e906&source=contentShare>.
61. Miller, A.E., *Oral teriflunomide in the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis: clinical evidence and long-term experience*. Ther Adv Neurol Disord, 2017. **10**(12): p. 381-396.
62. O'Connor, P., et al., *Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2011. **365**(14): p. 1293-303.
63. Elkjaer, M.L., T. Molnar, and Z. Illes, *Teriflunomide for multiple sclerosis in real-world setting*. Acta Neurol Scand, 2017. **136**(5): p. 447-453.
64. Bar-Or, A., et al., *Teriflunomide effect on immune response to influenza vaccine in patients with multiple sclerosis*. Neurology, 2013. **81**(6): p. 552-8.
65. He, D., et al., *Teriflunomide for multiple sclerosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. **3**: p. Cd009882.
66. Matloubian, M., et al., *Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1*. Nature, 2004. **427**(6972): p. 355-60.
67. Cyster, J.G. and S.R. Schwab, *Sphingosine-1-phosphate and lymphocyte egress from lymphoid organs*. Annu Rev Immunol, 2012. **30**: p. 69-94.
68. Zhou, P.J., et al., *Immunomodulatory drug FTY720 induces regulatory CD4(+)CD25(+) T cells in vitro*. Clin Exp Immunol, 2009. **157**(1): p. 40-7.
69. Kappos, L., et al., *A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2010. **362**(5): p. 387-401.
70. Calabresi, P.A., et al., *Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet Neurol, 2014. **13**(6): p. 545-56.

71. Cohen, J.A., et al., *Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2010. **362**(5): p. 402-15.
72. La Mantia, L., et al., *Fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. **4**: p. Cd009371.
73. Fragoso, Y.D., *Multiple sclerosis treatment with fingolimod: profile of non-cardiologic adverse events*. Acta Neurol Belg, 2017. **117**(4): p. 821-827.
74. Ghadiri, M., et al., *Reconstitution of the peripheral immune repertoire following withdrawal of fingolimod*. Mult Scler, 2017. **23**(9): p. 1225-1232.
75. Kipp, M., *Does Siponimod Exert Direct Effects in the Central Nervous System?* Cells, 2020. **9**(8).
76. Kappos, L., et al., *Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study*. Lancet, 2018. **391**(10127): p. 1263-1273.
77. Cohen, J.A., et al., *Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial*. Lancet Neurol, 2019. **18**(11): p. 1021-1033.
78. Comi, G., et al., *Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial*. Lancet Neurol, 2019. **18**(11): p. 1009-1020.
79. Kappos, L., et al., *Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Neurol, 2021. **78**(5): p. 558-567.
80. (EMA), E.M.A. *Produktinformation Ponvory Filmtabletten - INN Ponesimod* 2021 10.10.2021]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ponvory-epar-product-information_de.pdf.

81. Giovannoni, G., et al., *A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2010. **362**(5): p. 416-26.
82. Giovannoni, G., et al., *Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study*. Mult Scler, 2018. **24**(12): p. 1594-1604.
83. Leist, T.P. and R. Weissert, *Cladribine: mode of action and implications for treatment of multiple sclerosis*. Clin Neuropharmacol, 2011. **34**(1): p. 28-35.
84. Cook, S., et al., *Safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: An integrated analysis*. Mult Scler Relat Disord, 2019. **29**: p. 157-167.
85. (EMA), E.M.A. *Produktinformation Mavenclad 10 mg Tabletten; INN Cladribine*. 2017 13.09.21]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_de.pdf.
86. Luster, A.D., R. Alon, and U.H. von Andrian, *Immune cell migration in inflammation: present and future therapeutic targets*. Nat Immunol, 2005. **6**(12): p. 1182-90.
87. Stüve, O. and J.L. Bennett, *Pharmacological properties, toxicology and scientific rationale for the use of natalizumab (Tysabri) in inflammatory diseases*. CNS Drug Rev, 2007. **13**(1): p. 79-95.
88. Polman, C.H., et al., *A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2006. **354**(9): p. 899-910.
89. Rudick, R.A., et al., *Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2006. **354**(9): p. 911-23.
90. Pucci, E., et al., *Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(10): p. Cd007621.

91. Butzkueven, H., et al., *Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014. **85**(11): p. 1190-7.
92. Ruck, T., et al., *Alemtuzumab in Multiple Sclerosis: Mechanism of Action and Beyond*. Int J Mol Sci, 2015. **16**(7): p. 16414-39.
93. (EMA), E.M.A. *Produktinformation Lemtrada 12 mg Infusion; INN Alemtuzumab*. 2017 25.09.2021]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lemtrada-epar-product-information_de.pdf.
94. Ginaldi, L., et al., *Levels of expression of CD52 in normal and leukemic B and T cells: correlation with in vivo therapeutic responses to Campath-1H*. Leuk Res, 1998. **22**(2): p. 185-91.
95. Baker, D., et al., *Interpreting Lymphocyte Reconstitution Data From the Pivotal Phase 3 Trials of Alemtuzumab*. JAMA Neurol, 2017. **74**(8): p. 961-969.
96. Coles, A.J., et al., *Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis*. N Engl J Med, 2008. **359**(17): p. 1786-801.
97. Cohen, J.A., et al., *Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial*. Lancet, 2012. **380**(9856): p. 1819-28.
98. Coles, A.J., et al., *Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial*. Lancet, 2012. **380**(9856): p. 1829-39.
99. Zhang, J., et al., *Alemtuzumab versus interferon beta 1a for relapsing-remitting multiple sclerosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2017. **11**(11): p. Cd010968.
100. Duddy, M., et al., *Distinct effector cytokine profiles of memory and naive human B cell subsets and implication in multiple sclerosis*. J Immunol, 2007. **178**(10): p. 6092-9.

101. Gelfand, J.M., B.A.C. Cree, and S.L. Hauser, *Ocrelizumab and Other CD20(+) B-Cell-Depleting Therapies in Multiple Sclerosis*. *Neurotherapeutics*, 2017. **14**(4): p. 835-841.
102. Hauser, S.L., et al., *Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis*. *N Engl J Med*, 2017. **376**(3): p. 221-234.
103. Montalban, X., et al., *Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis*. *N Engl J Med*, 2017. **376**(3): p. 209-220.
104. Juanatey, A., L. Blanco-Garcia, and N. Tellez, *Ocrelizumab: its efficacy and safety in multiple sclerosis*. *Rev Neurol*, 2018. **66**(12): p. 423-433.
105. (EMA), E.M.A. *Produktinformation Ocrevus 300mg Infusion, INN-Ocrelizumab*. 2018 29.1.2022]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_de.pdf.
106. Hauser, S.L., et al., *Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis*. *N Engl J Med*, 2020. **383**(6): p. 546-557.
107. (EMA), E.M.A. *Produktinformation Kesimpta 20 mg Injektion; INN Ofatumumab*. 29.10.2021]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kesimpta-epar-product-information_de.pdf.
108. Hauser, S.L., et al., *B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis*. *N Engl J Med*, 2008. **358**(7): p. 676-88.
109. Granqvist, M., et al., *Comparative Effectiveness of Rituximab and Other Initial Treatment Choices for Multiple Sclerosis*. *JAMA Neurol*, 2018. **75**(3): p. 320-327.
110. Martinelli Boneschi, F., et al., *Mitoxantrone for multiple sclerosis*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(5): p. Cd002127.
111. (EMA), E.M.A. *Produktinformation Novantrone EMEA-H-A-30-1399*. 2016 22.01.2022]; Available from:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/novantrone-article-30-referral-annex-iii_en.pdf.

112. Li, H., et al., *Comparative efficacy and acceptability of disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis*. J Neurol, 2020. **267**(12): p. 3489-3498.
113. Liu, Z., et al., *Disease modifying therapies in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and network meta-analysis*. Autoimmun Rev, 2021. **20**(6): p. 102826.
114. Scolding, N., et al., *Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis*. Pract Neurol, 2015. **15**(4): p. 273-9.