

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Aktuelle Therapiemöglichkeiten der
Multiplen Sklerose // Therapy
options of multiple sclerosis**

Altmann P, Leutmezer F

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2018; 19 (1), 3-13

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

76. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie

Joint Meeting mit der Französischen
Gesellschaft für Neurochirurgie



2025
1.–4. Juni
HANNOVER

www.dgnc-kongress.de

Im Spannungsfeld zwischen
Forschung und Patientenversorgung

PROGRAMM JETZT ONLINE EINSEHEN!



64. JAHRESTAGUNG

der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

10.–13. Juni 2026
Würzburg



© CIM Deimer Dege/Kopp/Karl 70
Bilder: JHB/Alamy | Stock Photo

Aktuelle Therapiemöglichkeiten der Multiplen Sklerose

P. Altmann, F. Leutmezer

Kurzfassung: Multiple Sklerose (MS) ist eine Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems, bei der je nach Krankheitsstadien entzündliche und/oder neurodegenerative Pathomechanismen im Vordergrund stehen. Obwohl seit den 1990er Jahren immunmodulatorische Therapien zur Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose (RRMS) zur Verfügung stehen, entwickelt ein signifikanter Anteil aller Patienten trotz dieser Therapie bleibende neurologische Defizite.

In den letzten Jahren sind eine Reihe neuer Therapien mit zum Teil deutlich verbesserter Wirksamkeit auf den Markt gekommen und weitere stehen kurz vor der Zulassung. In dieser Übersichtsarbeit sollen die pathophysiologischen Grundlagen der Erkrankung dargestellt

und zugelassene sowie kurz vor der Zulassung stehende Immuntherapien im Hinblick auf ihre Wirksamkeit ebenso wie auf zu beachtende Sicherheitsaspekte vorgestellt werden.

Schlüsselwörter: Multiple Sklerose – Immuntherapie – Wirksamkeit – Sicherheit

Abstract: Therapy options of multiple sclerosis. Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease of the central nervous system, encompassing both neuroinflammatory as well as prominent neurodegenerative aspects. A significant proportion of MS patients will develop neurological disability over time and up until recently licensed drugs could not satisfactorily halt this process.

However, in the last years MS treatment has raised a stage of rapid progress. Several new drugs for relapsing remitting MS (RRMS) with improved efficacy have entered the therapeutic field and several others are on the way. In this review, we will summarize pathophysiological aspects of the disease as well as efficacy, safety and tolerability issues of currently licensed drugs for RRMS. Furthermore, new drugs with positive results from phase III clinical trials in RRMS will be highlighted. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2018; 19 (1): 3–13.

Keywords: multiple sclerosis – immunomodulatory therapies – efficacy – safety

■ Einleitung

In Österreich leiden, rezenten Daten zufolge, mehr als 13.000 Patienten an Multipler Sklerose (MS) [1]. Während die Erkrankung bis Anfang der 1990er Jahre (mit Ausnahme einer Kortikosteroidtherapie akuter Schübe) keiner immunmodulatorischen Behandlung zugänglich war, existieren nunmehr 13 zugelassene Immuntherapien (Abb. 1) [2]. Sämtliche dieser Therapien sind jedoch, von wenigen Ausnahmen abgesehen, ausschließlich für die schubförmige MS zugelassen, während die therapeutischen Optionen für die primär und sekundär chronisch progrediente MS (PPMS und SPMS) ähnlich rar sind wie jene für die RRMS Anfang der 1990er Jahre.

Dieser Artikel soll nach einer kurzen Einführung in die pathophysiologischen Konzepte der MS einen Überblick über die derzeitigen therapeutischen Möglichkeiten der Erkrankung geben.

■ Ursachen der Multiplen Sklerose

Die Ursachen der Multiplen Sklerose dürften in einem Wechselspiel aus genetischer Disposition und auslösenden Umweltfaktoren zu suchen sein, wobei der quantitative Anteil der beiden Faktoren am Zustandekommen der Erkrankung ebenso unklar ist wie die Frage, welche Gene und welche Umweltfaktoren im Detail eine Rolle spielen.

Das erste Gen, für das eine Assoziation mit dem Auftreten der MS gefunden wurde, war das HLA-Gen, welches für die Antigenerkennung von T-Lymphozyten kodiert. In der Folge haben genomweite Assoziationsstudien mehr als 150 Genvarianten außerhalb des HLA-Gens identifiziert, deren Gemeinsamkeit darin besteht, dass sie überwiegend für strukturelle oder funktionelle Aspekte des Immunsystems kodieren und somit die

Bedeutung der MS als eine Erkrankung des Immunsystems unterstreichen [3]. Gleichzeitig wurde jedoch immer klarer, dass es kein einzelnes „MS-Gen“ gibt, das für die Entstehung der Erkrankung federführend verantwortlich gemacht werden kann. Vielmehr scheint die Interaktion zwischen genetischer Disposition (mit zahlreichen aggravierenden, aber möglicherweise auch einzelnen protektiven Genvarianten) und Umweltfaktoren der Schlüssel für die Entstehung der Erkrankung zu sein.

Ähnlich wie bei den genetischen Faktoren liegt auch für die Umweltfaktoren eine lange Liste an möglichen „Kandidaten“ vor, von denen allerdings nur wenige einer kritischen Prüfung standhalten. So konnte eine Metaanalyse aus insgesamt über 400 Studien zum Thema Umweltfaktoren und MS nur Seropositivität für Epstein-Barr-Virus, die durchgemachte infektiöse Mononukleose sowie Zigarettenrauchen als robuste Risikofaktoren identifizieren [4].

■ Pathophysiologie der MS

Die pathophysiologisch gängigen Hypothesen zur Entstehung der MS gipfeln im Konzept der sog. „Outside-In-Hypothese“ [5]. Nach dieser Hypothese kommt es zur Einwanderung aktivierter T-Lymphozyten (vornehmlich CD8+, MHC-I restringierte T-Lymphozyten) aus der peripheren Zirkulation über die Blut-Hirn-Schranke (BHS) in das zentrale Nervensystem (ZNS). Diese Entzündungsreaktion, die zunächst durch T-Lymphozyten ausgelöst und später durch andere Immunzellen einschließlich Makrophagen und Mikroglia getragen wird, führt letztlich zu dem für die Erkrankung pathognomonischen Bild einer fokalen Demyelinisierung, die sich klinisch als akuter Schub äußern kann. Im Fall einer fokalen Entzündung in einem nicht eloquenten Areal des Gehirns kann ein solcher „Schub“ auch symptomlos ablaufen und lediglich in Form eines neuen, fokalen Demyelinisierungsareals in der Magnetresonanztomographie (MRT) eine Spur hinterlassen. Nach Abflauen der akuten Entzündungsreaktion kann nach unterschiedlich langen Intervallen als Folge einer neuerlichen Aktivierung von T-Lymphozyten ein neuerlicher Entzündungsschub ausgelöst werden.

Eingelangt am 24.07.2017, angenommen nach Review am 26.08.2017
Aus der Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: a.o. Univ.-Prof. Dr. Fritz Leutmezer,
Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien,
Währinger Gürtel 18–20, e-mail: office@neuro-logisch.at

Indikation	CIS	RRMS	SPMS
Hochaktive MS		1. Wahl Alemtuzumab Fingolimod Cladribin Natalizumab Daclizumab ¹ 2. Wahl Mitoxantron (Cyclophosphamid)	mit Schüben Interferon-β 1a sc Interferon-β 1b sc Mitoxantron (Cyclophosphamid) ohne Schübe Mitoxantron (Cyclophosphamid)
Milde/moderate MS	Glatirameracetat Interferon-β 1a im Interferon-β 1a sc Interferon-β 1b sc	Dimethylfumarat Glatirameracetat Interferon-β 1a im Interferon-β 1a sc Interferon-β 1b sc PEG-IFN-β 1a sc Teriflunomid	

Abbildung 1: Therapieoptionen für Patienten mit RRMS (modifiziert nach www.dgn.org, Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Stand: August 2014)

¹aufgrund einer vorläufigen Empfehlung der EMA, eine endgültige Bewertung steht dzt. noch aus.

Nachdem auch B-Zell-depletierende Therapien einen überzeugenden klinischen Effekt bei RRMS gezeigt haben, rückten B-Zellen in den letzten Jahren vermehrt in den Mittelpunkt des Interesses. Dabei konnte gezeigt werden, dass B-Zellen nicht nur eine Rolle bei der Produktion von Antikörpern spielen, sondern auch potente Antigen-präsentierende Aufgaben im Rahmen der Aktivierung von T-Zellen übernehmen und darüber hinaus ähnlich wie T-Lymphozyten Zytokine sezernieren, die sowohl pro- als auch antiinflammatorische Effekte haben können [6].

Die Tatsache, dass sämtliche bis dato als wirksam identifizierte Therapien auf das Immunsystem einwirken, und die Tatsache, dass durch eine aggressive Immuntherapie nicht nur Schübe verhindert, sondern auch die Behinderungsprogression gebremst werden kann, unterstützen die „Outside-In-Hypothese“, auch wenn beim Menschen bis heute kein einziges Antigen identifiziert werden konnte, das eine solche Immunreaktion in der peripheren Zirkulation auslösen würde.

Eine alternative Hypothese zur pathophysiologischen Entstehung der MS wäre die sog. „Inside-Out-Hypothese“, die von einem primären Problem im ZNS ausgeht (Infektion, neuronale Schädigung), das dann sekundär eine Entzündungskaskade in Gang setzt [7]. Als wichtigstes Argument für eine solche Hypothese werden Patienten angeführt, bei denen die kortikale Atrophie den demyelinisierenden Veränderungen zeitlich vorausgeht, sowie die Tatsache, dass das Ausmaß der kortikalen Atrophie ein besserer prognostischer Marker für den Langzeitverlauf der MS zu sein scheint als die Anzahl bzw. das Volumen demyelinisierender Läsionen. Ähnlich wie bei der Suche nach

einem auslösenden Antigen sind jedoch auch die Proponenten einer solchen „Inside-Out-Hypothese“ den Nachweis eines primär kausalen infektiösen Agens oder einer spezifischen Störung des Nervengewebes als Ursache der nachfolgenden Entzündungsreaktion bis dato schuldig geblieben.

Im weiteren Verlauf der Erkrankung, die klinisch als sekundäre chronisch progrediente Phase imponiert, verändern sich die zur Schädigung des ZNS führenden Mechanismen. Anstelle der Invasion aktivierter Lymphozyten aus dem Blut durch eine geöffnete Bluthirnschranke (BHS), welche zu fokalen Demyelinisierungen führt, spielen sich die Entzündungsvorgänge in den späteren Stadien der Erkrankung hinter einer geschlossenen BHS ab. Im Vordergrund stehen nunmehr entzündliche Prozesse im Randbereich präexistenter Läsionen, die dadurch langsam an Größe zunehmen, während es gleichzeitig im Zentrum zu einem Untergang von Axonen und damit zur Atrophie kommt. Die Demyelinisierung verlagert sich zunehmend in den Kortex, wobei hier vor allem die subpiale diffuse Demyelinisierung, oft über mehrere Gyri und Sulci reichend, typisch für das progrediente Stadium der Erkrankung ist. Diese wird wahrscheinlich von löslichen Faktoren verursacht, die von B-Zellen produziert werden, die sich in sog. meningealen follikulären Strukturen ansammeln.

Ein drittes Charakteristikum der progredienten MS ist eine diffuse Schädigung der im MRT als normal erscheinenden weißen und grauen Substanz. Diese ist zwar auch in Frühstadien der Erkrankung bereits erkennbar, in späteren Stadien dürfte aber vor allem die diffuse Schädigung der grauen Substanz mit dem Fortschreiten der klinischen Behinderung korrelieren [8].

Tabelle 1: Monitoringbedarf unter immunmodulatorischer Therapie (modifiziert nach www.kompetenznetz-multiplesklerose.de)

	EDSS	Labor	MRT	Sonstiges
Alemtuzumab	2–4 x/J	BB, Krea/GFR, CRP, Harn monatlich TSH, LFP 4x/J	1 x/J	HPV-Screening 1 x/J
Cladribin	2–4 x/J	BB 2 und 6 Monate nach jeder Behandlungswoche, bei Lymphozytenwerten < 500/mm ³ aktive Überwachung	1 x/J	Vorläufige Daten auf Basis von Herstellerangaben
Daclizumab	2–4 x/J	LFP monatlich BB, Krea/GFR, Harn, CRP 4x/J	1 x/J	
Dimethylfumarat	2–4 x/J	BB, LFP, Krea/GFR, Harn nach 4 Wo, dann 4x/J	1 x/J	
Fingolimod	2–4 x/J	BB nach 4 Wo, danach BB, LFP, Krea/GFR 4x/J	1 x/J	Blutdruckkontrollen Dermatologische Kontrolle 1x/J Maculakontrolle nach 3–6 Mo
Glatirameracetat	2–4 x/J	BB, Krea/GFR, Harn, LFP 1x/J		
Interferon-β	2–4 x/J	BB, Krea/GFR, Harn, LFP 1x/J		
Natalizumab	2–4 x/J	BB, Krea/GFR, Harn, LFP 2x/J JCV-AK 2x/J bei neg. Antikörperstatus	1 x/J bei JCV- 2–4 x/J bei JCV+	Schriftliches Einverständnis nach bei Fortführung der Therapie nach 24 Monaten
Teriflunomid	2–4 x/J	LFP 2 x/Mo, ab 6. Monat 6x/J BB im 1. Halbjahr 6 x/J, danach 4 x/J	1 x/J	Blutdruckkontrollen
Mitoxantron	2–4 x/J	BB, LFP, Krea/GFR, Harn vor jeder Infusion BB wöchentlich bis 4 Wo nach jeder Infusion	1 x/J	TTE und EKG vor jeder Infusion

Legende: BB – Blutbild, CRP – C-reaktives Protein, EKG – Elektrokardiogramm, GFR – glomeruläre Filtrationsrate, HPV – Humanes Papilloma-Virus, JCV – John Cunningham-Virus, Krea – Kreatinin, LFP – Leberfunktionsparameter, TSH – Thyroidea-stimulierendes Hormon, TTE – Transthorakale Echokardiographie

Als weiterer wichtiger pathogenetischer Faktor in der progredienten MS dürfte oxidativer Stress eine Rolle spielen. Obwohl oxidativer Stress, der von aktivierten Makrophagen und Mikroglia getragen wird, primär auch in aktiven MS-Läsionen in Form einer vermehrten Expression von „inducible nitric oxide synthase“ (iNOS) nachweisbar und dort Folge akuter Entzündungsvorgänge ist [9], findet er sich in ähnlich hohem Ausmaß auch in chronischen MS-Läsionen. Dort scheinen v.a. Eisenablagerungen, die einerseits aus geschädigten Oligodendrozyten freigesetzt und andererseits im Rahmen normaler Alterungsprozesse im Gehirn abgelagert werden, die Triebfeder oxidativer Schäden zu sein.

Ein anderer Faktor, der für die Degeneration der Neurone in der progredienten MS verantwortlich sein dürfte, ist eine hypoxisch bedingte Schädigung von Mitochondrien, die über mitochondriale Gendelektionen degenerative Kaskaden anstößt.

Diese Unterschiede in der Pathophysiologie der frühen schubförmigen und der späten progredienten Phase der Erkrankung scheinen dabei vor allem quantitativer Natur zu sein, qualitative Unterschiede dagegen konnten bis dato nicht in überzeugendem Ausmaß nachgewiesen werden.

■ Therapieoptionen bei RRMS

Die Auswahl der Therapie für Patienten mit RRMS hängt zunächst von der Einschätzung der Krankheitsaktivität ab, spiegelt aber nur zum Teil die Wirksamkeit der jeweiligen Therapien wider. Innerhalb der Gruppen „milde/moderate“ und „(hoch-) aktive“ MS ist die Auswahl weniger von der Wirksamkeit der

Substanzen, sondern mehr von Patientenwünschen, Komorbiditäten und zu erwartenden Nebenwirkungen geleitet (siehe Abb. 1, Tab. 1).

Allerdings ist die heute verwendete Definition von milder/moderater MS letztlich unklar und im Ermessensspielraum der behandelnden Personen. Am ehesten definiert sie sich noch durch Abgrenzung von der hochaktiven MS, die zumindest für Fingolimod und Natalizumab von den Zulassungsbehörden klar definiert wurde. Auch die Tatsache, dass einzelne neuere Substanzen von den Behörden eine breite (d.h. für alle Formen der RRMS) Zulassung erhalten haben, macht das Fortführen dieser Einteilung nicht leichter.

■ Interferon-beta- (IFNβ-) Präparate (IFNβ-1b, Betaferon®, IFNβ-1a, Rebif®, Avonex®, pegyliertes IFNβ-1a, Plegridy®)

Wirkmechanismus

Obwohl eine Vielzahl von Wirkmechanismen für IFNβ nachgewiesen werden konnte, ist ihr jeweiliger Anteil für den tatsächlichen klinischen Effekt der Substanz unklar: So können IFNβ-Präparate sowohl den Austritt aktivierter Lymphozyten aus den Lymphknoten über S1P-Rezeptoren unterdrücken, als auch den Übertritt über die BHS mittels Reduktion der Rezeptordichte von VLA-4-Adhäsionsmolekülen erschweren. Darüberhinaus führen IFNβ-Präparate zu einer Verschiebung der Immunantwort von einer proinflammatorischen Th1-Antwort in Richtung einer entzündungshemmenden Th2-Antwort. Aber auch ein Anstieg natürlicher Killerzellen sowie eine Re-

duktion antigenpräsentierender Zellen über eine Downregulation der MHC-II-mRNA sind mögliche Wirkmechanismen von IFN β [10].

Wirksamkeit

Die Wirksamkeit jedes der heute zugelassenen IFN β -Präparate wurde in doppelblinden, placebokontrollierten 2-jährigen Phase-III-Studien untersucht [11–13]. Und obwohl eine Cochrane-Analyse eine etwas höhere Wirksamkeit der höher dosierten bzw. häufiger applizierten IFN β -Präparate vermuten lässt [14], kann im Großen und Ganzen für alle Präparate von einer etwa 30 %igen Reduktion der jährlichen Schubrate im Vergleich zu einer Placebobehandlung ausgegangen werden.

Ein Problem der IFN β -Therapie ist die Notwendigkeit der häufigen Applikation der Substanz. Dies konnte durch Pegylierung eines IFN β -1a-Präparates soweit verbessert werden, dass die Substanz nur mehr 2×/Monat verabreicht werden muss. Eine solche pegylierte Form eines IFN β -1a-Präparates wurde im Rahmen einer einjährigen Phase-III-Studie im Vergleich zu einer Placebobehandlung untersucht, wobei sich eine zu den anderen IFN β -Präparaten in etwa vergleichbare Wirksamkeit fand [15].

IFN β -Präparate wurden auch in Kohorten von Patienten mit klinisch isoliertem Syndrom (CIS) hinsichtlich ihrer Wirkung im Vergleich zu Placebo untersucht. Dabei konnte in mehreren Studien konsistent gezeigt werden, dass diese Substanzen das Risiko einer Konversion zu einer RRMS mit einer „number-needed-to-treat“ von 5–7 signifikant reduzieren [16–18]. Diese Studien waren auch die Basis für die heute gängige Praxis, eine immunmodulatorische Therapie bei gesicherter Diagnose bereits nach einem einmaligen klinischen Ereignis möglichst frühzeitig zu starten.

Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen einer IFN β -Therapie sind grippeartige Symptome, Nebenwirkungen an der Injektionsstelle sowie ein (in der Regel asymptomatischer) Anstieg der Transaminasen im Serum. Seltener wurden Schilddrüsenfunktionsstörungen und in Einzelfällen das Auftreten einer Depression (u.U. bei prädisponierten Personen) mit einer IFN β -Einnahme in Zusammenhang gebracht. Im Gegensatz dazu fanden sich auch nach mehr als 20-jähriger Anwendung der Substanz keine lebensbedrohlichen Nebenwirkungen, insbesondere auch kein erhöhtes Risiko für Malignome oder (opportunistische) Infektionen [19].

■ Glatirameracetat (GA, Copaxone® und Glatirameroide, Perscleran®)

Wirkmechanismus

Bei GA handelt es sich um ein Gemisch aus 4 Aminosäuren, das ursprünglich als Analogon von myelinbasischem Protein (MBP) entwickelt wurde, um im Tiermodell der experimentell allergischen Enzephalomyelitis (EAE) eine MS-ähnliche Erkrankung auslösen zu können. Unerwarteterweise fand sich aber ein gegenteiliger, nämlich krankheitsprotektiver Effekt, was zu einer Weiterentwicklung der Substanz hin zu einer immunmodulatorischen Therapie der MS führte. Der klinische Effekt von GA basiert vermutlich auf einer Verschiebung von

einem inflammatorischen Th1- zu einem antiinflammatorischen Th2-Immunrepertoire, einer Reduktion Myelin-reaktiver T-Zellen sowie einer Aktivierung von CD8+-Supressorzellen. Auch neuroprotektive Effekte durch vermehrte Sekretion von „brain-derived neurotrophic factor“ (BDNF) durch T-Lymphozyten werden diskutiert [20].

Wirksamkeit

Ähnlich wie für die IFN β -Präparate konnte auch für GA in einer placebokontrollierten Phase-III-Studie eine etwa 30 %ige Reduktion der jährlichen Schubrate gezeigt werden [21]. Die Wirksamkeit der Substanz auf MRT-Parameter war, im Gegensatz zu den IFN β -Studien, nicht Gegenstand der Phase-III-Studie und wurde erst post hoc analysiert [22]. Ähnliche Wirksamkeitsdaten konnten in einer Phase-III-Studie mit einer höheren Dosis bei gleichzeitig reduzierter Injektionsfrequenz (3× 40 mg pro Woche) gezeigt werden [23].

Seit 2017 steht in Österreich auch erstmals ein Nachahmerpräparat von GA zur Verfügung. Es handelt sich dabei um eine sog. „non-biological complex drug“ (NBCD), da anders als bei Biosimilars die exakte chemische Zusammensetzung von Zufällen beim Herstellungsprozess abhängt und nicht exakt bestimmbar ist. Bei GA handelt es sich um ein komplexes Gemisch aus kurzkettigen Peptiden. Im Rahmen standardisierter, aber letztlich geheimer Herstellungsbedingungen entstehen dabei immer nur annähernd gleiche Produkte, die aber im Gegensatz zu beispielsweise Antikörpern nie 100 % ident sind. Aus diesem Grund wurde von den Zulassungsbehörden auch eine Wirksamkeitsstudie verlangt, wobei sowohl GA als auch die getestete NBCD im Vergleich zu Placebo den primär definierten radiologischen Endpunkt erreicht haben. Klinische Endpunkte wurden dagegen von beiden Substanzen verfehlt [24]. Für die Zulassungsbehörden waren diese Ergebnisse aufgrund der Ähnlichkeit der Substanzen aber ausreichend, um eine positive Empfehlung hinsichtlich der Marktzulassung dieses Glatirameroide abzugeben.

Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen von GA bestehen in lokalen Irritationen im Bereich der Injektionsstelle. Viel seltener tritt ein sog. Post-Injektions-Syndrom mit Tachykardie, thorakalem Druckgefühl und Atemnot auf. Ähnlich wie bei IFN β -Präparaten konnte auch für GA trotz mehr als 15-jähriger Routineanwendung kein Sicherheitsrisiko im Sinne von Malignomen, hämatologischen Erkrankungen oder anderen schwerwiegenden Nebenwirkungen identifiziert werden [25]. Auch scheint eine Anwendung von GA in der Schwangerschaft weitgehend sicher zu sein und kann bei aktiver Erkrankung mit Notwendigkeit der Fortführung einer Immuntherapie während der Schwangerschaft eingesetzt werden [26]. Folgerichtig wurde die Kontraindikation „Anwendung in der Schwangerschaft“ mittlerweile auch aus der Fachinformation entfernt.

■ Teriflunomid (Aubagio®)

Wirkmechanismus

Teriflunomid hemmt die Dihydroorotat-Dehydrogenase, ein Enzym, das für sich rasch teilende Zellen wie aktivierte Lymphozyten für die Bereitstellung von Pyrimidin notwendig ist.

Auf diesem Weg kommt es zu einer signifikanten Proliferationshemmung aktivierter Lymphozyten. Im Gegensatz dazu können ruhende Lymphozyten Pyrimidin über einen von diesem Enzym unabhängigen Mechanismus gewinnen und bleiben somit von der Teriflunomidwirkung weitgehend unbeeinträchtigt [27].

Wirksamkeit

Die Zulassung von Teriflunomid basiert auf zwei Phase-III-Studien. Im Rahmen der TEMSO-Studie wurden zwei Dosierungen (7 mg und 14 mg) gegen Placebo getestet. Während beide Dosierungen zu einer mit 31 % signifikanten Schubratenreduktion im Vergleich zu Placebo führten, konnte eine signifikante Reduktion der Behinderungsprogression um etwa 30 % nur für die höhere Dosis gezeigt werden [28]. Ähnliche Ergebnisse erbrachte auch die zweite Phase-III-Studie (TOWER), welche die gleichen Dosierungen gegen Placebo untersuchte. Unter einer Dosis von 14 mg waren sowohl die Schubrate (mit 36 %) als auch die Behinderungsprogression (mit 31 %) signifikant geringer als in der Placebogruppe, während mit einer Dosis von 7 mg lediglich die Schubrate mit 22 % eine signifikante Reduktion erfuhr [29]. Eine dritte Phase-III-Studie (TENERE) untersuchte die Wirksamkeit von 7 mg bzw. 14 mg Teriflunomid im Vergleich zu Interferon β -1a subkutan (44 mcg 3 $\times$ /Woche). Der primäre Outcomeparameter „Therapieversagen“, definiert als Auftreten eines Schubes oder eines Studienabbruches aufgrund anderer Ursachen, unterschied sich nicht signifikant zwischen der IFN β -1a- und der 14 mg-Teriflunomidgruppe [30].

Nebenwirkungen

Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Teriflunomid zählen abdominelle Beschwerden (Völlegefühl, Durchfall, Schmerzen, Übelkeit), eine Erhöhung der Transaminasen im Serum, Alopezie in den ersten Monaten der Anwendung, Hautausschläge und Hypertonie. Schwerwiegende Nebenwirkungen inklusive Malignome, Todesfälle oder opportunistische Infektionen traten in der Therapiegruppe nicht häufiger als unter Placebo auf.

Daten zur Langzeitsicherheit von Teriflunomid können mit einer gewissen Analogie von Leflunomid abgeleitet werden. Es handelt sich dabei um eine seit 1998 für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassene Substanz, die eine Pro-drug darstellt, die im Körper zu Teriflunomid verstoffwechselt wird. Zwei Fälle einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) unter einer Therapie mit Leflunomid bei Patienten mit rheumatoider Arthritis rechtfertigen jedenfalls eine gewisse Vigilanz, wenn auch beide Fälle in einer Kombinationstherapie mit anderen Immunsuppressiva aufgetreten waren.

Erhöhte Wachsamkeit ist jedenfalls bei Patientinnen geboten, bei denen ein Kinderwunsch nicht definitiv ausgeschlossen ist, da ein teratogenes Potential der Substanz bis dato nicht ausgeschlossen ist. Aus diesem Grund müssen Frauen bereits ein Jahr vor einer möglichen Konzeption die Therapie beenden, die gleichen Vorsichtsmaßnahmen gelten auch für Männer, wenn auch das Risiko in diesem Fall signifikant geringer ist. Im Fall eines kürzeren Intervalls zwischen Beendigung der Therapie und Wunsch nach einer Schwangerschaft ist eine Messung der Serumspiegel von Teriflunomid und ggf. eine for-

cierte Elimination mittels Cholestyramin notwendig, bis 2 $\times$ im Abstand von mindestens 14 Tagen eine Serumkonzentration < 0,02 mg/l erreicht wurde [31].

■ Dimethylfumarat (DMF, Tecfidera®)

Wirkmechanismus

Der für die klinische Wirksamkeit maßgebliche Effekt der Substanz ist bis heute nicht zweifelsfrei identifiziert. Diskutiert werden unter anderem eine verminderte Produktion inflammatorischer Zytokine über eine Hemmung der Translokation des zytoplasmatischen „nuclear factor kappa B protein“ (NF- κ B), neuroprotektive Effekte über Aktivierung von NF-E2-related factor 2 (Nrf-2) assoziierten antioxidativen Mechanismen sowie eine Reduktion der T-Zell-Migration über die BHS durch Hemmung der Expression von Adhäsionsmolekülen an der Oberfläche aktivierter Lymphozyten [32].

Wirksamkeit

Grundlage für die Zulassung der Substanz bei Patienten mit schubförmiger MS waren zwei Phase-III-Studien. In der ersten Studie (DEFINE) wurde eine Dosis von 2 $\times$ 240 mg und 3 $\times$ 240 mg mit einer Placebobehandlung verglichen. Beide Dosierungen führten zu einer signifikanten Reduktion der Schubrate (53 %) und der Behinderungsprogression (38 %) [33]. In einer zweiten Studie (CONFIRM) wurde ebenfalls DMF in einer Dosis von 2 $\times$ 240 mg oder 3 $\times$ 240 mg mit Placebo sowie Glatirameracetat verglichen. Unter DMF 2 $\times$ 240 mg kam es zu einer 44 %igen und in der GA-Gruppe zu einer 29 %igen Schubratenreduktion, beide Ergebnisse erreichten im Vergleich zu Placebo statistische Signifikanz. Ein direkter Vergleich GA – DMF war daraus aber nicht ableitbar, da die statistische Power der Studie a priori nicht dafür ausgelegt und die GA-Gruppe aufgrund der unterschiedlichen Applikationsform nicht verblindet war. Die Behinderungsprogression war, verglichen mit Placebo, in keiner Behandlungsgruppe signifikant reduziert [34].

Nebenwirkungen

Die häufigsten unter DMF beobachteten Nebenwirkungen waren gastrointestinale Symptome (Übelkeit/Erbrechen, Durchfall, Magenschmerzen), wobei deren Häufigkeit innerhalb der ersten drei Behandlungsmonate kontinuierlich abnimmt, bzw. durch ein langsames Auftritieren der Zieldosis und eine Einnahme der Substanz gemeinsam mit (fetter) Nahrung von Beginn an reduziert werden kann. Ähnliches gilt auch für plötzlich auftretende Episoden von Hitzegefühl und Hautrötung (sog. Flush). Weitere Nebenwirkungen waren Lymphopenien und ein Anstieg der Transaminasen im Serum, sowie Einzelfälle von Proteinurie und PML (sowohl unter Tecfidera® als auch anderen DMF-Derivaten).

■ Therapieoptionen für die (hoch-) aktive RRMS

Die Definition „hochaktive MS“ wurde von den Zulassungsbehörden zumindest im Fall von Fingolimod und Natalizumab klar beschrieben. Die Einschränkung auf diese Patientengruppe erfolgte dabei weniger auf Basis von Studienergebnissen, sondern von Nutzen-Risiko-Abschätzungen anhand von – zur Zeit der Zulassung noch eingeschränkt vorliegenden –

Langzeitsicherheitsdaten. Nur so ist es zu verstehen, dass in Ländern wie den USA, der Schweiz oder Australien Fingolimod auch als First-Line-Therapie etabliert ist. In Europa dagegen ist Fingolimod wie auch Natalizumab nur für Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie oder für Patienten mit rasch fortschreitender, schwerer, schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr und mit mindestens einer Gadolinium-anreichernden Läsion im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT, zugelassen.

Für Alemtuzumab wurde die Zulassung weniger restriktiv gehandhabt, in der Praxis hat sich jedoch aufgrund des Nutzen-Risiko-Profiles der Substanz eine ähnliche Indikation für die Anwendung der Substanz etabliert. Auch Daclizumab wurde primär für jede Art von schubförmiger MS zugelassen, bevor im Juli 2017 aufgrund von Sicherheitsbedenken zumindest vorläufig eine Einschränkung auf Patienten mit hochaktiver MS erfolgte.

■ Natalizumab (Tysabri®)

Wirkmechanismus

Natalizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der sich gegen $\alpha 4$ -Integrin, eine Untereinheit von VLA-4, einem Adhäsionsmolekül auf der Oberfläche aktivierter Lymphozyten richtet und so die Adhäsion und Transmigration dieser Zellen aus dem Blut über die BHS in das ZNS blockiert.

Wirksamkeit

Die Zulassung von Natalizumab 2004 durch die FDA und 2006 durch die EMA basiert auf 2 Phase-III-Studien. In der ersten Studie (AFFIRM) fand sich eine signifikante Überlegenheit von Natalizumab gegenüber Placebo, sowohl im Hinblick auf die Schubratenreduktion (-68 %) als auch die Krankheitsprogression (-42 %) [35]. In der zweiten Studie (SENTINEL) wurde die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie, bestehend aus Natalizumab oder Placebo mit IFN β -1a i.m. bei Patienten getestet, die unter einer Therapie mit IFN β -1a i.m. weiterhin Zeichen einer Krankheitsaktivität zeigten. Die Kombination von IFN β -1a i.m. einmal pro Woche mit Natalizumab 300 mg einmal pro Monat zeigte, verglichen mit einer Kombination aus Natalizumab und Placebo, eine 54 %ige Schubratenreduktion sowie eine um 24 % geringere Krankheitsprogression [36].

Nebenwirkungen

Die einzige statistisch signifikant häufigere Nebenwirkung einer Natalizumabtherapie im Rahmen der Zulassungsstudien waren allergische Infusionsreaktionen sowie ein (klinisch aber asymptomatischer) Anstieg der Leukozyten im Serum. Eine Post-Marketing-Studie zeigte, dass Infusionsreaktionen bei Patienten mit positiven Anti-Natalizumab-Antikörpern mit 42 % signifikant häufiger auftreten als bei Patienten ohne solche Antikörper (4 %) [37]. Ansonsten bestätigte sich auch in dieser Post-Marketing-Studie das günstige Nebenwirkungsprofil von Natalizumab.

Die einzige klinisch relevante Komplikation neben den Infusionsreaktionen ist das erhöhte Risiko einer PML. So ergab eine Datenbankabfrage des Herstellers Mitte 2016 bei mehr als 500.000 Patientenjahren mit Natalizumabexposition 685 PML-Fälle, wobei 24 % letal endeten. Die Gesamtinzidenz betrug 4,2 %, wobei das individuelle Risiko, an einer PML zu erkranken, abhängig ist vom Vorhandensein von JC-Virus-Antikörpern bzw. der Höhe des AK-Titers im Serum, der Anzahl der bis dato verabreichten Infusionen sowie einer eventuellen immunsuppressiven Vortherapie [38].

■ Fingolimod (Gilenya®)

Wirkmechanismus

Fingolimod wird zu Fingolimodphosphat metabolisiert und wirkt als funktioneller Agonist am S1P-Rezeptor. Dieser Rezeptor an der Oberfläche von T-Lymphozyten mediiert die Auswanderung aktivierter Lymphozyten aus dem lymphatischen Gewebe in die Zirkulation. Als Folge einer Fingolimodtherapie verbleiben die aktivierten Lymphozyten in den Lymphknoten [39]. In-vitro-Daten legen auch einen positiven Effekt von Fingolimod auf Oligodendrozyten nahe, was gemeinsam mit radiologischen Hinweisen einer verminderten Hirnatrophie unter Fingolimodtherapie als Argument für einen neuroprotektiven Effekt herangezogen wird. Ob dieser pathophysiologisch interessante Aspekt auch von klinischer Relevanz ist, muss jedoch zumindest vorerst offen bleiben.

Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Fingolimod wurde im Rahmen zweier Phase-III-Studien gezeigt. In einer placebokontrollierten doppelblinden Studie fand sich eine um > 50 %ige Reduktion der jährlichen Schubrate und eine signifikante Reduktion der Behinderungsprogression im Vergleich zu einer Placebobehandlung [40]. In einer zweiten Studie wurde Fingolimod gegen IFN β -1a 1x/Woche i.m. getestet. Fingolimod zeigte dabei eine statistisch signifikante 40 %ige Reduktion der jährlichen Schubrate, während die Behinderungsprogression in der Fingolimodgruppe lediglich tendenziell geringer war [41].

Nebenwirkungen

Im Rahmen der Zulassungsstudien waren Infekte der oberen Atemwege unter Fingolimod tendenziell häufiger als unter Placebo oder IFN β -1a – eine Beobachtung, die allerdings im Rahmen der Extensionsstudien nicht mehr gemacht wurde. Häufig fanden sich (klinisch meist asymptomatische) Lymphopenien und erhöhte Transaminasen im Serum, seltener auch Leukopenien. Weitere mögliche Nebenwirkungen betreffen Bradykardien und AV-Block I/II (vor allem bei der ersten Einnahme sowie bei Patienten mit kardialer Anamnese oder Vortherapie), Maculaödeme und Herpesinfektionen. Aus diesen Gründen wurde ein Screening auf VZV-Immunität (und bei fehlender Immunität eine Immunisierung gegen VZV) und das Vorhandensein von Maculaödem vor Therapiebeginn und ein kardiales Monitoring für zumindest 6 Stunden etabliert (sowohl bei der Ersteinnahme als auch nach einer Therapieunterbrechung von mehr als 2 Wochen nach zumindest einmonatiger Behandlungsdauer). In Post-Marketing-Analysen wurde in Einzelfällen über dermatologische Neoplasien, Kryptokokkus-Meningoenzephalitiden sowie progressive multifokale Leukoencephalopathien (PML) berichtet [42].

■ Alemtuzumab (Lemtrada®)

Wirkmechanismus

Alemtuzumab ist ein humanisierter AK, der sich gegen das CD-52-Epitop richtet, das hauptsächlich an der Oberfläche von B- und T-Lymphozyten, in geringerem Ausmaß aber auch von Monozyten, Makrophagen und natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) exprimiert wird. Im Gegensatz dazu findet es sich kaum an Knochenmarkstammzellen, Plasmazellen und neutrophilen Granulozyten. Die biologische Funktion von CD-52 ist nicht klar, vermutet wird eine Rolle bei der Lymphozytenmigration und Ko-Stimulation, allerdings sind CD-52-Knock-out-Mäuse phänotypisch unauffällig, sodass CD-52 für eine normale Funktion des Immunsystems möglicherweise nicht relevant ist. Die Zerstörung der T- und B-Lymphozyten erfolgte nach Andocken des AK an das CD-52-Epitop binnen weniger Stunden über antikörpermedierte und komplementabhängige Wege [43].

Die Repopulation der Lymphozyten folgt einer unterschiedlichen Kinetik. Während B-Lymphozyten im Median nach 3–6 Monaten wieder in ähnlicher Zahl vorhanden sind, dauert derselbe Vorgang für Memory-B-Zellen etwa ein Jahr und für T-Lymphozyten bis zu 5 Jahre, wobei die Repopularisierung von CD8+-T-Lymphozyten rascher erfolgt als jene für CD4+ [44]. Zusätzlich zur lange anhaltenden Depletion scheinen die neu entstandenen Lymphozyten auch eine phänotypische Änderung zu erfahren. So war der Prozentsatz regulatorischer T-Zellen nach Alemtuzumabtherapie ebenso höher wie die Produktion neurotropher Faktoren [45, 46].

Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Alemtuzumab wurde im Rahmen zweier Phase-III-Studien untersucht, die zur Zulassung der Substanz für Patienten mit aktiver MS durch die EMA im September 2013 führten. CARE-MS-I testete die Wirksamkeit von 2 Therapiezyklen Alemtuzumab 12 mg (an 5 und 3 Tagen im Abstand von einem Jahr) im Vergleich zu IFN β -1a s.c. 3x/Woche bei therapienaiven RRMS-Patienten. Alemtuzumab führte zu einer signifikanten 55 %igen Schubratenreduktion, während die Behinderungsprogression keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen zeigte [47]. CARE-MS-II hatte ein ähnliches Design mit dem Unterschied, dass initial auch ein Behandlungsarm mit Alemtuzumab 24 mg inkludiert war, der jedoch aufgrund von Sicherheitsbedenken frühzeitig aufgelassen wurde. Der zweite wesentliche Unterschied zu CARE-MS-I war, dass nur Patienten inkludiert wurden, die unter einer Standardimmuntherapie zumindest einen Schub im vorausgegangenen Jahr erlitten hatten. Im Vergleich zu IFN β -1a s.c. 3x/Woche fand sich in der Alemtuzumabgruppe eine Schubratenreduktion von 42 % und eine Reduktion der Behinderungsprogression um 40 %, wobei beide Ergebnisse statistisch signifikant ausfielen. Auch der Endpunkt einer klinischen Verbesserung wurde in der Alemtuzumabgruppe mit 29 % vs. 13 % signifikant häufiger erreicht.

Nebenwirkungen

Infusionsreaktionen, wie Juckreiz, Kopf- und Gliederschmerzen, Fieber, Übelkeit und Flushes treten bei bis zu 90 % aller Patienten auf, sind aber in weniger als 3 % schwerwiegend. Ursache ist die plötzliche Freisetzung von Zytokinen aus den lysierten Lymphozyten. Infekte treten ebenfalls signifikant häufiger

unter einer Therapie mit Alemtuzumab auf, allen voran respiratorische und Harnwegsinfekte sowie Herpesinfektionen. Letztere waren im Rahmen der CARE-MS-Studien mit bis zu 16 % so häufig, daß eine prophylaktische Therapie mit Aciclovir 2 $\times$ 200 mg über 28 Tage dem Standard-Therapieregime hinzugefügt wurde. Eine weitere Komplikation, die v.a. im Langzeitverlauf in bis zu 25 % der Patienten beobachtet wurde, sind andere Autoimmunerkrankungen. Neben den häufigen, aber gut behandelbaren Schilddrüsenerkrankungen zählen hierzu auch sporadische, aber potentiell bedrohliche Komplikationen wie die idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP), Glomerulonephritiden oder Fälle von Autoimmunpanzytopenie [48].

■ Daclizumab (Zinbryta®)

Wirkmechanismus

Daclizumab bindet an die α -Untereinheit (CD25) des hoch-affinen Interleukin-2- (IL-2-) Rezeptors, während der niedrig-affine Rezeptor nicht blockiert wird. So werden die Expansion und die Differenzierung aktivierter, autoreaktiver T-Zellen gehemmt, die Anzahl regulatorischer T-Zellen vermindert und jene der CD56-bright-natürlichen Killerzellen (NKZ) erhöht [49].

Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Daclizumab wurde im Rahmen zweier Phase-III-Studien bei RRMS untersucht. In der ersten, placebo-kontrollierten Studie (SELECT) zeigte sich in der (mittlerweile zur Zulassung gelangten) Dosierung von 150 mg 1x/Monat mittels subkutaner Injektion eine im Vergleich zu Placebo um 54 % geringere jährliche Schubrate. Auch der sekundäre Endpunkt einer Reduktion der Behinderungsprogression zeigte sich unter Daclizumab im Vergleich zu Placebo um 56 % vermindert [50]. Die zweite Phase-III-Studie (DECIDE) untersucht die Wirksamkeit von Daclizumab im Vergleich zu einer Standardtherapie mit IFN- β 1a 1x/Woche i.m. Die jährliche Schubrate war in der Daclizumabgruppe um 45 % geringer, während sich die Behinderungsprogression, bestätigt nach 12 Wochen, zwischen beiden Behandlungsgruppen nicht unterschied [51].

Die beiden Studien führten schließlich zu einer Zulassung von Daclizumab für erwachsene Patienten mit RRMS durch die EMA im Jahr 2016. Die Zulassung wurde jedoch aufgrund weiterer Fälle von hepatotoxischen Nebenwirkungen im Juli 2017 vorerst eingeschränkt auf Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie oder auf Patienten mit rasch fortschreitender, schwerer schubförmiger MS, für die eine Behandlung mit anderen Immuntherapien nicht geeignet ist.

Nebenwirkungen

Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören: (1) ein klinisch meist asymptomatischer Anstieg der Leberfunktionsparameter. In Einzelfällen sind jedoch auch letale Verläufe einer Hepatotoxizität dokumentiert. Dies führte letztlich dazu, dass ein monatliches Monitoring der Leberfunktionsparameter im Blut in der Routineanwendung etabliert wurde, das bis zu 4 Monaten nach Beendigung der Therapie beibehalten werden muss. Weitere Nebenwirkungen sind (2) gehäufte Infektionen (v.a. der oberen Atemwege und des Urogenitaltraktes), (3) dermatologische Nebenwirkungen, allen voran Hautausschläge,

Ekzeme und allergische Reaktionen und (4) gastrointestinale Nebenwirkungen (v.a. Durchfall). (5) Eine gewisse Aufmerksamkeit sollte in der klinischen Routine auch dem möglichen Risiko von therapieassoziierten Autoimmunerkrankungen zuteil werden. Bis dato sind jedoch nur Einzelfälle von Autoimmunthyreoiditis und Autoimmunhepatitis dokumentiert [52].

■ Cladribin (Mavenclad®)

Ist ein Purinanalogon, das in proliferierenden Zellen die DNA-Synthese hemmt. Es handelt sich dabei um eine Pro-Drug, die im Organismus durch das Enzym Desoxycytidin-Kinase (dCK) erst in seine aktive Form umgewandelt wird. Aufgrund der höheren Aktivität dieses Enzyms in Lymphozyten im Vergleich zu Monozyten oder Zellen anderer Organe hat es eine relative spezifische Wirkung auf T- und in geringerem Ausmaß auch B-Lymphozyten [53]. Im Gegensatz zu vielen anderen Molekülen, die für die Therapie der MS zur Verfügung stehen, ist Cladribin gut liquorgängig, was Spekulationen über mögliche, über die periphere Wirkung hinausgehende Effekte ermöglicht.

In einer placebokontrollierten Phase-III-Studie führte Cladribin im Vergleich zu Placebo zu einer mit 57 % statistisch signifikanten Reduktion der Schubrate sowie einer ebenfalls signifikanten Reduktion jener Patienten, die eine Behinderungsprogression erfuhren [54]. In einer weiteren Studie bei Patienten mit CIS konnte die Zahl der Patienten, die in eine definitive RRMS konvertierten, durch Cladribin im Vergleich zu Placebo ebenfalls signifikant gesenkt werden [55].

Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören neben der Lymphopenie Kopfschmerzen, Herpesinfektionen und Bauchschmerzen. Eine erhöhte Inzidenz von Malignomen, die ursprünglich als Begründung für eine nicht erfolgte Zulassung durch die EMA diente, dürfte auf die unüblich niedrige Inzidenz in der Placebogruppe zurückzuführen sein. Jedenfalls konnte in Metaanalysen keine, im Vergleich zu anderen zugelassenen Immuntherapien der MS, erhöhte Inzidenz von Tumorerkrankungen nachgewiesen werden [56].

Die Zulassung für Cladribin in Europa erfolgte Ende August 2017 für erwachsene Patienten mit hochaktiver schubförmiger MS, wobei die Aktivität (in Analogie zu Natalizumab und Fingolimod) durch klinische und ggf. zusätzliche bildgebende Verfahren dokumentiert sein muss. Die Substanz wird in 2 Behandlungswochen mit einem Abstand von 12 Monaten an 4–5 Tagen (abhängig vom Körpergewicht) eingenommen. In den folgenden beiden Jahren ist aus heutiger Sicht keine Behandlung erforderlich, ob danach ein neuerlicher Behandlungszyklus verabreicht werden soll ist bis dato nicht hinreichend untersucht.

■ Mitoxantron (Ebexantron®, Novantron®)

Wirkmechanismus

Mitoxantron ist ein Zytostatikum, das sich über Bildung von Wasserstoffbrücken an die DNA anlagert. Dadurch kommt es zu Quervernetzungen und schließlich zu Strangbrüchen der DNA. Zusätzlich interagiert Mitoxantron mit dem Enzym Topoisomerase II, welches für DNA-Reparaturmechanismen verantwortlich ist. Beide Mechanismen bewirken letztlich eine

Störung der Zellteilung, was sich bei rasch proliferierenden Zellen wie Tumorzellen, aber auch Lymphozyten besonders auswirkt. Dementsprechend wurde die Substanz initial in der Behandlung von Leukämien und in den 1990er Jahren auch von Multipler Sklerose untersucht [57].

Wirksamkeit

Die im Jahr 2000 durch die FDA erfolgte Zulassung von Mitoxantron erfolgte auf Basis zweier Phase-II-Studien bei Patienten mit RRMS [58] und einer Phase-III-Studie bei Patienten mit SPMS mit oder ohne aufgesetzte Schübe [59]. Basierend auf letzterer Studie etablierte sich eine Dosierung von 12 g/m² Körperoberfläche pro Infusion im Abstand von initial einem und später bis zu 3 Monaten, wobei eine kumulative Gesamtdosis von 140 mg/m² Körperoberfläche keinesfalls überschritten werden soll.

Nebenwirkungen

Zu den wichtigsten Nebenwirkungen zählen ein erhöhtes Infektrisiko, das (dosisabhängige) Auftreten einer Kardiomyopathie, Menstruationsstörungen und Infertilität sowie Leukämien, die meist mit einer Latenz von Jahren bis Jahrzehnten auftreten können [60].

■ Wirksamkeitsvergleich der Therapien für milde/moderate RRMS

Ein Vergleich der Therapien für milde bis moderate RRMS hinsichtlich ihrer Wirksamkeit ist nur eingeschränkt möglich, da es nur wenige direkte Vergleichsstudien gibt, die darüber hinaus auch methodische Fragen aufwerfen. Zwei verschiedene Studien zeigten konsistent keine Überlegenheit der hochdosierten IFN-Therapie (Betaferon®, Rebif®) gegenüber Copaxone [61, 62]. Eine Überlegenheit fand sich jedoch für die höher dosierte und höher frequente im Vergleich zur wöchentlich verabreichten IFNβ-Therapie [63, 64].

Eine Metaanalyse aller placebokontrollierten Studien kam zu dem Ergebnis, dass Rebif eine etwas höhere Wirksamkeit im Hinblick auf die Schubratenreduktion hat als Betaferon, gefolgt von Copaxone und Avonex. Einschränkend bei dieser Metaanalyse war allerdings die Tatsache, dass der Studie ein höchst komplexes statistisches Modell zugrunde lag und die Datenlage nur bedingt ausreichend war, um zuverlässige Aussagen treffen zu können [14].

Für die neueren (oralen) Therapien der milden/moderaten RRMS existiert nur eine direkte Vergleichsstudie zwischen Teriflunomid und IFN-β1a 44 mcg 3 ×/Woche. Diese konnte keine Überlegenheit einer dieser Substanzen im Hinblick auf die Schubratenreduktion zeigen [30]. Eine Studie, in der die Wirksamkeit von Dimethylfumarat gegenüber Placebo und Glatirameracetat getestet wurde, war für einen Vergleich zwischen DMF und GA nicht hinreichend statistisch gepowert [34].

■ Wirksamkeitsvergleich der Therapien für (hoch-) aktive RRMS

Direkte Vergleichsstudien zwischen Alemtuzumab, Fingolimod und Natalizumab liegen nicht vor, sodass sich diesbezüg-

liche Beurteilungen auf Postmarketing-Beobachtungen und Registerstudien beschränken müssen, wobei hier dem methodischen Problem der nicht direkten Vergleichbarkeit durch eine große Zahl an Patienten und neuere statistische Verfahren wie das „Propensity Score Matching“ beizukommen versucht wird. Vergleichsbeobachtungen zwischen Fingolimod und Natalizumab weisen konsistent auf eine ähnliche Wirksamkeit oder eine leichte Überlegenheit von Natalizumab in Bezug auf die Schubratenreduktion und MRT-Parameter hin [65–67]. Studien, welche Patienten mit einem Therapiewechsel von Natalizumab auf Fingolimod aufgrund positiver JCV-AK-Titer untersuchten, zeigten jedoch unter Fingolimodtherapie eine höhere jährliche Schubrate als unter der vorangegangenen Therapie mit Natalizumab, was als Hinweis für eine mögliche Überlegenheit von Natalizumab gewertet werden könnte [68].

In einer Datenbankauswertung des MS-Base-Registers waren Alemtuzumab und Natalizumab in Bezug auf die Schubratenreduktion vergleichbar, während Alemtuzumab gegenüber Fingolimod wirksamer war. Im Hinblick auf die Behinderungsprogression war dagegen keine Überlegenheit für eine dieser Substanzen nach einer Beobachtungsdauer von 3 Jahren nachweisbar [69, 70].

■ Was ist der richtige Zeitpunkt für den Therapiestart?

Voraussetzung für den Start einer immunmodulatorischen Therapie ist in jedem Fall eine hinreichende diagnostische Sicherheit, dass es sich tatsächlich um eine MS handelt. Dies ist keine Selbstverständlichkeit, wie eine Untersuchung in vier spezialisierten MS-Zentren in den USA zeigt. Dort fanden sich 110 Patienten mit einer falschen Diagnose MS, bei der Hälfte währte diese Fehldiagnose mehr als 5 Jahre und > 50 % erhielten aufgrund dieser (Fehl-) Diagnose eine oder mehrere immunmodulatorische Therapien [71].

Steht die Diagnose dagegen mit hinreichender Sicherheit fest, sollte die Therapie möglichst frühzeitig begonnen werden. So konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden, dass sich durch eine Behandlung mit IFN-beta oder Glatirameracetat schon nach dem ersten Krankheitsschub das Risiko für einen weiteren Schub und damit der Übergang in eine definitive RRMS reduzieren lässt [17, 72–74] – ein Effekt, der auch nach vielen Jahren noch nachweisbar ist und möglicherweise sogar das Langzeitüberleben beeinflussen könnte [75].

Für einen Therapiebeginn bei Patienten mit einem radiologisch isolierten Syndrom besteht dagegen keine Evidenz und eine solche sollte (allenfalls mit Ausnahme von Patienten im Rahmen klinischer Studien, siehe z. B. ClinicalTrials.gov, NCT02739542) nicht angedacht werden.

■ Therapieoptionen bei SPMS

Für IFNβ-1b wurden zwei Studien bei Patienten mit SPMS durchgeführt. Während in einer nordamerikanischen Studie keine Überlegenheit gegenüber Placebo nachweisbar war [76], fand sich eine solche in einer europäischen Studie mit ganz ähnlichem Studiendesign [77]. Der Grund für diese unterschiedlichen Ergebnisse wird v.a. in der unterschiedlichen

Zusammensetzung der Patientengruppen gesehen. So waren in der europäischen Studie mehr Patienten mit Hinweisen für eine anhaltende Krankheitsaktivität (sei es in Form von Schüben, kontrastmittelaufnehmenden MRT-Läsionen oder rascher Behinderungsprogression). In Post-hoc-Analysen wurde daher auch spekuliert, dass nur Patienten mit solchen Hinweisen von einer IFNβ-1b-Therapie profitieren würden [78], entsprechend erfolgte die Zulassung in Europa auch eingeschränkt.

Mitoxantron erhielt eine Zulassung für Patienten mit SPMS und progredienter MS mit Schüben in Europa auf Basis zweier Studien. In einer Phase-III-Studie [59] konnte für Mitoxantron in einer Dosis von 12 mg/m² alle 3 Monate für eine Dauer von 24 Monaten im Vergleich zu Placebo eine signifikante Reduktion der Behinderungsprogression (gemessen anhand des EDSS-Scores und der Gehfähigkeit), aber auch der Schubrate gezeigt werden. In einer Phase-II-Studie [58] in einer Gruppe von Patienten mit hoher Krankheitsaktivität konnte mit Mitoxantron in Kombination mit Methylprednisolon im Vergleich zu Methylprednisolon alleine eine signifikante Reduktion kontrastmittelaufnehmender Läsionen in der MRT, eine signifikante Verbesserung im (allerdings nicht verblindet erhobenen) EDSS-Score und eine signifikante Reduktion der Schubrate gezeigt werden.

■ Therapieoptionen in naher Zukunft

Ocrelizumab (Ocrevus®) ist ein monoklonaler humanisierter Antikörper gegen CD20, ein Molekül, das an der Oberfläche aller B-Lymphozyten mit Ausnahme von frühen Vorläuferzellen und reifen Plasmazellen sowie auf 3–10 % aller T-Lymphozyten zu finden ist. Durch Bindung des AK an seinen Rezeptor kommt es zu einer antikörpermedierten oder komplementabhängigen zytotoxischen Zerstörung der betreffenden Zellen. B-Lymphozyten, die in der Pathogenese der MS zunächst wenig Beachtung fanden, wurden erst in den letzten Jahren im Hinblick auf ihre Rolle in der Pathogenese der MS genauer untersucht. So können sie, neben ihrer bekannten Funktion als Produzenten von Antikörpern, zahlreiche sowohl pro- als auch antiinflammatorische Zytokine sezernieren, spielen eine Rolle in der Antigenpräsentation für T-Lymphozyten und sind in Form von meningealen B-Zell-Follikeln wahrscheinlich kritisch für die progrediente Phase der Erkrankung [6].

Ocrelizumab wurde in zwei im Wesentlichen ident und für eine später gepoolte Auswertung der Daten geplanten Phase-III-Studien bei Patienten mit RRMS im Vergleich zu einer Therapie mit IFNβ-1a 44 mcg s.c. 3×/Woche getestet. Beide Studien zeigten konsistent eine im Vergleich zur IFNβ-Therapie statistisch signifikante 46 %ige geringere Schubrate. Auch die Krankheitsprogression, bestätigt nach 24 Wochen, war mit 12 % vs. 7,6 % signifikant geringer in der Ocrelizumabgruppe [79]. In einer weiteren Studie wurde Ocrelizumab bei Patienten mit PPMS gegen Placebo getestet und zeigte eine um 24 % geringere Krankheitsprogression [80]. Die in dieser Studie untersuchte PPMS-Population war jedoch aufgrund ihrer hohen Krankheitsaktivität nur teilweise repräsentativ für eine in der klinischen Praxis anzutreffende PPMS-Gruppe, sodass hier noch weitere Subgruppenanalysen abgewartet werden sollten, um die idealen Kandidaten für eine solche Therapie identi-

zieren zu können. Jedenfalls ist Ocrelizumab damit die erste Substanz überhaupt, die im Rahmen einer randomisierten placebokontrollierten Studie eine signifikante Wirkung bei Patienten mit PPMS zeigen konnte.

Das Nebenwirkungsprofil von Ocrelizumab ist in Anbetracht der guten Wirksamkeit moderat, in erster Linie ist eine etwas erhöhte Infektanfälligkeit zu nennen. Inwieweit ein häufigeres Auftreten von Brustkrebsfällen im Vergleich zur Placebogruppe Zufall war, bleibt abzuwarten. Ähnlich wie im Hinblick auf opportunistische Infektionen (wie beispielsweise PML) ist hier jedenfalls vorerst eine erhöhte Vigilanz geboten.

Die Zulassung der Substanz, die in Form einer 2× jährlichen Infusion verabreicht wird, soll in Europa Ende 2017 erfolgen, während sie in den USA bereits erfolgt ist.

Siponimod, ein Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-1-Agonist, wurde im Rahmen der EXPAND-Studie an über 1650 Patienten mit SPMS gegen Placebo getestet. Der primäre Endpunkt, eine nach 3 Monaten bestätigte Krankheitsprogression, konnte durch die Substanz um statistisch signifikante 21 % reduziert werden. Dieses Ergebnis fand sich sowohl bei Patienten mit als auch ohne Schübe. Auch MRT-Parameter, wie die Anzahl an T2-Läsionen oder die Hirnatrophie, wurden durch die Behandlung signifikant reduziert (Novartis, Press Release, 17.9.2016). Detaillierte Ergebnisse dieser Studie wurden bis dato aber noch nicht veröffentlicht. Vor allem die Tatsache, dass auch Patienten ohne klinische Krankheitsaktivität von

der Behandlung mit Siponimod profitierten, und das aus den Erfahrungen mit Fingolimod ableitbare gute Sicherheitsprofil gibt Anlass zur Hoffnung, dass diese Substanz in Zukunft eine Option für Patienten mit SPMS sein könnte.

■ Zusammenfassung

Für die Behandlung der RRMS stehen eine große Anzahl an Substanzen mit unterschiedlichem Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil sowie unterschiedlichen Applikationsformen zur Verfügung, sodass schon heute eine mehr und mehr auf die Bedürfnisse und Wünsche der Patienten abgestimmte Therapie möglich ist. Für die (primäre und sekundäre) progrediente MS, für welche bis dato eine wirksame Therapie de facto nicht verfügbar war, geben die in Bälde verfügbaren ersten Therapien Anlass zur Hoffnung, dass auch in diesem Bereich der MS in Zukunft wirksame Therapien zumindest für einen Teil dieser Patienten zur Verfügung stehen könnten.

■ Interessenkonflikt

Prof. Dr. Fritz Leutmezer erhielt Zuwendungen für Kongressbesuche und klinische Studien, Unterstützungen für wissenschaftliche Projekte sowie Honorare für Beratungstätigkeiten von folgenden Firmen: Biogen, Merck, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi-Genzyme, Santhera; Schering, Teva-Ratiopharm.

Dr. Altmann erhielt Unterstützungen für Kongressbesuche von Biogen und Sanofi-Genzyme.

Literatur:

- Salhofer-Polanyi S, Cetin H, Leutmezer F, et al. Epidemiology of multiple sclerosis in Austria. *J Neuroepidemiol* 2017; 49: 40–4.
- Simonsen CS, Edland A, Berg-Hansen P, et al. High prevalence and increasing incidence of multiple sclerosis in the Norwegian county of Buskerud. *Acta Neurol Scand* 2017; 135: 412–8.
- Wekerle H. Nature plus nurture: the triggering of multiple sclerosis. *Swiss Med Wkly* 2015; 145: w14198. doi:10.4414/smw.2015.14189
- Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, et al. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol* 2015; 14: 263–73.
- Hohlfeld R, Wekerle H. Autoimmune concepts of multiple sclerosis as a basis for selective immunotherapy: from pipe dreams to (therapeutic) pipelines. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101 (Suppl 2): 14599–606.
- Agahozo MC, Peferoen L, Baker D, et al. CD20 therapies in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis – targeting T or B cells? *Mult Scler Relat Disord* 2016; 9: 110–7.
- Trapp BD, Nave K-A. Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annu Rev Neurosci* 2008; 31: 247–69.
- Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 183–93.
- Lassmann H, van Horssen J. The molecular basis of neurodegeneration in multiple sclerosis. *FEBS Lett* 2011; 585: 3715–23.
- Kieseier BC. The mechanism of action of interferon-β in relapsing multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2011; 25: 491–502.
- The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 655–61.
- Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996; 39: 285–94.
- PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1498–504.
- Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. *John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK*, 1996.
- Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, et al. Pegylated interferon β-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014; 13: 657–65.
- Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 898–904.
- Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001; 357: 1576–82.
- Edan G, Kappos L, Montalbán X, et al. Long-term impact of interferon beta-1b in patients with CIS: 8-year follow-up of BENEFIT. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2014; 85: 1183–9.
- Kingwell E, Evans C, Zhu F, et al. Assessment of cancer risk with β-interferon treatment for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2014; 85: 1096–102.
- Dhib-Jalbut S. Glatiramer acetate (Copaxone) therapy for multiple sclerosis. *Pharmacol Ther* 2003; 98: 245–55.
- Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995; 45: 1268–76.
- Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol* 2001; 49: 290–7.
- Khan O, Rieckmann P, Boyko A, et al. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013; 73: 705–13.
- Cohen J, Belova A, Selmaj K, et al. Equivalence of generic glatiramer acetate in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2015; 72: 1433–41.
- Ford C, Goodman AD, Johnson K, et al. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. *Mult Scler* 2010; 16: 342–50.
- Alroughani R, Altintas A, Jumah AI M, et al. Pregnancy and the use of disease-modifying therapies in patients with multiple sclerosis: benefits versus risks. *Mult Scler Int* 2016; 2016: 1034912–8.
- Fox RI, Herrmann ML, Frangou CG, et al. Mechanism of action for leflunomide in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol* 1999; 93: 198–208.
- O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1293–303.
- Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 247–56.
- Vermersch P, Czelonkowska A, Grimaldi LME, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* 2014; 20: 705–16.
- Brent RL. Teratogen update: reproductive risks of leflunomide (Arava): a pyrimidine synthesis inhibitor: counseling women taking leflunomide before or during pregnancy and men taking leflunomide who are contemplating fathering a child. *Teratology* 2001; 63: 106–12.
- Ali R, Nicholas RSJ, Muraro PA. Drugs in development for relapsing multiple sclerosis. *Drugs* 2013; 73: 625–50.
- Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1098–107.
- 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.
- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled

- trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899–910.
36. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 911–23.
37. O'Connor P, Goodman A, Kappos L, et al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS Study. *Neurology* 2014; 83: 78–86.
38. Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G, et al. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2014; 76: 802–12.
39. Aktas O, Küry P, Kieseier B, et al. Fingolimod is a potential novel therapy for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 373–82.
40. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387–401.
41. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 402–15.
42. Khatri BO. Fingolimod in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: long-term experience and an update on the clinical evidence. *Ther Adv Neurol Disord* 2016; 9: 130–47.
43. Minagar A, Alexander JS, Sahraian MA, et al. Alemtuzumab and multiple sclerosis: therapeutic application. *Expert Opin Biol Ther* 2010; 10: 421–9.
44. Thompson SAJ, Jones JL, Cox AL, et al. B-cell reconstitution and BAFF after alemtuzumab (Campath-1H) treatment of multiple sclerosis. *J Clin Immunol* 2010; 30: 99–105.
45. Cox AL, Thompson SAJ, Jones JL, et al. Lymphocyte homeostasis following therapeutic lymphocyte depletion in multiple sclerosis. *Eur J Immunol* 2005; 35: 3332–42.
46. Jones JL, Anderson JM, Phuah C-L, et al. Improvement in disability after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis is associated with neuroprotective autoimmunity. *Brain* 2010; 133: 2232–47.
47. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, 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: 1819–28.
48. Tuohy O, Costelloe L, Hill-Cawthorne G, et al. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2015; 86: 208–15.
49. Malek TR, Castro I. Interleukin-2 receptor signaling: at the interface between tolerance and immunity. *Immunity* 2010; 33: 153–65.
50. Gold R, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 2167–75.
51. Kappos L, Wiendl H, Selmaj K, et al. Daclizumab HYP versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2015; 373: 1418–28.
52. Giovannoni G, Kappos L, Gold R, et al. Safety and tolerability profile of daclizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: An integrated analysis of clinical studies. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 9: 36–46.
53. Leist TP, Weissert R. Cladribine: mode of action and implications for treatment of multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 2011; 34: 28–35.
54. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 416–26.
55. Leist TP, Comi G, Cree BAC, et al. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 257–67.
56. Pakpoor J, Disanto G, Altmann DR, et al. No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2: e158.
57. Martinelli Boneschi F, Vacchi L, Rovaris M, et al. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 62: CD002127.
58. Edan G, Miller D, Clanet M, et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1997; 62: 112–8.
59. Hartung H-P, Gonsette R, König N, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360: 2018–25.
60. Rivera VM, Jeffery DR, Weinstock-Guttman B, et al. Results from the 5-year, phase IV RENEW (Registry to Evaluate Novantrone Effects in Worsening Multiple Sclerosis) study. *BMC Neurol* 2013; 13: 80.
61. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 903–14.
62. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 889–97.
63. Durelli L, Verdun E, Barbero P, 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: 1453–60.
64. Schwid SR, Thorpe J, Sharief M, et al. Enhanced benefit of increasing interferon beta-1a dose and frequency in relapsing multiple sclerosis: the EVIDENCE Study. *Arch Neurol* 2005; 62: 785–92.
65. Carruthers RL, Rotstein DL, Healy BC, et al. An observational comparison of natalizumab vs. fingolimod using JCV serology to determine therapy. *Mult Scler* 2014; 20: 1381–90.
66. Lanzillo R, Carotenuto A, Moccia M, et al. A longitudinal real-life comparison study of natalizumab and fingolimod. *Acta Neurol Scand* 2016; 277: 21453.
67. Koch-Henriksen N, Magyari M, Seljelberg F, et al. A comparison of multiple sclerosis clinical disease activity between patients treated with natalizumab and fingolimod. *Mult Scler* 2017; 23: 234–41.
68. Alping P, Frisell T, Novakova L, et al. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2016; 79: 950–8.
69. Rinaldi F, Seppi D, Calabrese M, et al. Switching therapy from natalizumab to fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: clinical and magnetic resonance imaging findings. *Mult Scler* 2012; 18: 1640–3.
70. Kalincik T, Brown JW, Robertson N, et al. Treatment effectiveness of alemtuzumab compared with natalizumab, fingolimod, and interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol* 2017; 16: 271–81.
71. Solomon AJ, Bourdette DN, Cross AH, et al. The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis: A multicenter study. *Neurology* 2016; 87: 1393–9.
72. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 898–904.
73. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 1242–9.
74. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISE study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1503–11.
75. Goodin DS, Reder AT, Ebers GC, et al. Survival in MS: a randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFNβ-1b trial. *Neurology* 2012; 78: 1315–22.
76. Panitch H, Miller A, Paty D, et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology* 2004; 63: 1788–95.
77. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Lancet* 1998; 352: 1491–7.
78. Kappos L, Weinshenker B, Pozzilli C, et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: a combined analysis of the two trials. *Neurology* 2004; 63: 1779–87.
79. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376: 221–34.

Dr. Patrik Altmann und Prof. Dr. Fritz Leutmezer



Mitarbeiter der MS-Ambulanz der Univ. Klinik für Neurologie im Wiener Allgemeinen Krankenhaus.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)