

Journal für
**Neurologie, Neurochirurgie
und Psychiatrie**

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Immunologische Effekte von
Interferon beta und
Glatiramerazetat in der Behandlung
der Multiplen Sklerose**

Berger T, Ehling R

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2008; 9 (1), 14-21

Homepage:

www.kup.at/

JNeuroNeurochirPsychiatr

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



www.kup.at/JNeuroNeurochirPsychiatr

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Elsevier BIOBASE

Krause & Pacherneegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031117M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz; Preis: EUR 10,-



ÖGN 2018

15. JAHRESTAGUNG
DER ÖSTERREICHISCHEN
GESELLSCHAFT
FÜR NEUROLOGIE

DESIGN CENTER LINZ

21.-23. MÄRZ 2018

www.oegn2018.at

Immunologische Effekte von Interferon β und Glatiramerazetat in der Behandlung der Multiplen Sklerose

R. Ehling, T. Berger

Kurzfassung: Die Multiple Sklerose (MS) stellt die häufigste, potentiell behindernde neurologische Erkrankung im jungen Erwachsenenalter dar. Wiederkehrende Krankheitsschübe und/oder schleichende Krankheitsprogression kennzeichnen den klinischen Verlauf. Die histopathologischen Merkmale setzen sich aus einer chronischen Entzündungsreaktion, demyelinisierenden Herden sowie aus axonaler Schädigung im zentralen Nervensystem zusammen. In mehreren Phase-III-Studien wurde belegt, dass durch die Behandlung mit Interferon (IFN) β und Glatiramerazetat (GA) sowohl eine Reduktion der Schubrate als auch eine Reduktion von Krankheitsaktivitätsmarkern in der Magnetresonanztomografie bei MS erreicht werden kann. IFN β entfaltet seine Wirkung an mehreren Schnittstellen entlang der immunpathogenetischen Kaskade und verringert

unter anderem die Aktivierung von autoreaktiven T-Lymphozyten sowie deren Migration durch die Blut-Hirn-Schranke. GA ist durch seine Fähigkeit, GA-spezifische Th2-Lymphozyten zu induzieren, imstande, pro-entzündliche Reaktionen, die durch autoreaktive T-Lymphozyten getriggert werden, in Richtung anti-entzündliche Immunantworten zu modulieren. Anhand der derzeit postulierten pathogenetischen Mechanismen bei MS werden immunologische Aspekte der sicheren Anwendung beider Therapien besprochen.

Abstract: Immunological Effects of Interferon β and Glatiramer Acetate in the Treatment of Multiple Sclerosis. Multiple sclerosis (MS) is the most common potentially disabling neurological disease in young adults characterized by recurrent re-

lapses and/or progression that are attributable to multifocal inflammation, demyelination and axonal pathology within the central nervous system. Currently approved treatments include interferon (IFN) β and glatiramer acetate (GA), both of which have shown beneficial effects in patients with MS. At different points along the disease pathway, IFN β is thought to decrease T-cell activation, migration and reactivation as well as to modulate the cytokine pattern to an anti-inflammatory response. GA is thought to induce GA-specific Th2 helper cells, which exert anti-inflammatory responses to modulate the pro-inflammatory status in MS patients. By outlining the pathogenetic background in MS this article reviews immunological and safety aspects of IFN β and GA treatment. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2008; 9 (1): 14–21.**

■ Einleitung

Multiple Sklerose (MS) stellt mit einer Inzidenz von ca. 7 Betroffenen auf 100.000 Einwohner die häufigste neurologische Erkrankung im jungen Erwachsenenalter in der westlichen Welt dar. Die Ätiologie dieser Erkrankung ist derzeit unklar; vor allem Erkenntnisse aus epidemiologischen und Assoziationsstudien legen ein Zusammenspiel aus noch nicht näher identifizierten Umweltfaktoren und einer polygenetisch vermittelten Suszeptibilität nahe. Gemeinsam setzen diese Faktoren eine immunologische Kaskade in Gang, die im zentralen Nervensystem (ZNS) zu den charakteristischen pathologischen Merkmalen der Erkrankung führt: Entzündung, Demyelinisierung, Schädigung von Oligodendrozyten und Axonen, Gliose sowie auch ein variables Ausmaß an Remyelinisierung [1].

■ Immunpathogenese der Multiplen Sklerose

Der typische histopathologische Befund der MS sind disseminierte, fokal entmarkte Plaques, die auf einem entzündlichen Hintergrund entstehen, der sich vorwiegend aus T-Lymphozyten, B-Lymphozyten und Plasmazellen sowie zahlreichen Makrophagen und Mikrogliazellen zusammensetzt [2]. Ein zum Teil ähnliches pathologisches Muster kann in der experimentellen allergischen Enzephalomyelitis (EAE), dem Tiermodell der MS, erzeugt werden. Beobachtungen in diesem Modell legen den Schluss nahe, dass bei MS eine Th1-vermittelte immunologische Antwort gegen ZNS-Antigene die Entzündungsreaktion fördern und Schaden bewirken

kann, hingegen eine Th2-vermittelte Antwort anti-entzündlich und protektiv wirken kann. Obwohl das Verhältnis zwischen Th1- und Th2-vermittelter Antwort (pro- versus anti-inflammatorisch) einerseits und Gewebeerstörung und Protektion andererseits nicht vollständig geklärt ist und mehrere Studien auch die positiven Seiten einer Th1-vermittelten Immunantwort unterstreichen, wird in Therapiestudien bislang das Paradigma aufrechterhalten, dass autoreaktive Th1-Lymphozyten vom Eindringen in das ZNS gestoppt werden sollten bzw. ein Überwiegen einer Th2-Antwort erstrebenswert ist [3].

Nach dem derzeitigen Stand der Wissenschaft kommt es in Individuen bei gleichzeitigem Vorliegen einer polygenetisch determinierten Bereitschaft, verbunden mit der Exposition von einem oder mehreren Umweltfaktoren in einer kritischen Lebensphase (zumeist Pubertät), im peripheren Immunkompartiment entweder durch ZNS-Antigene selbst (z. B. Myelin) oder durch Moleküle, die diesen sehr ähnlich sind (molekulare Mimikry) zur Aktivierung von Th1-Lymphozyten. Diese exprimieren an ihrer Oberfläche Adhäsionsmoleküle und Chemokinrezeptoren, über die sie imstande sind, mit den Endothelzellen der Blut-Hirn-Schranke (BHS) zu interagieren. Mit zusätzlicher Hilfe von Matrix-Metalloproteinasen (MMP) können aktivierte Th1-Lymphozyten die BHS degradieren und passieren. Im ZNS angelangt, kommt es durch Präsentation des/der ZNS-spezifischen Antigens/der Antigene durch Mikroglia oder eingewanderte Monozyten/Makrophagen (antigenpräsentierende Zellen) zur Reaktivierung und klonalen Vermehrung der T-Lymphozyten sowie zur Ausschüttung von pro-inflammatorischen Zytokinen. In histopathologischen Studien wurden bislang 4 Subtypen beschrieben, die nach Reaktivierung der T-Lymphozyten im ZNS über verschiedene Zellen des Immunsystems zur Demyelinisierung führen [4]:

Aus der Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck
Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Berger, MSc, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: thomas.berger@i-med.ac.at

1. direkte Demyelinisierung durch T-Lymphozyten und Makrophagen
2. Antikörper-vermittelte Demyelinisierung unter Einbeziehung des Komplementsystems
3. Zerstörung und Degeneration von reifen Oligodendrozyten, ähnlich dem Bild eines durch Hypoxie verursachten ischämischen Schadens
4. eine primäre Oligodendrozytenfunktionsstörung mit sekundärer Demyelinisierung

Die häufig sehr aggressiv verlaufende Entzündung führt neben der Demyelinisierung oft schon früh im Krankheitsverlauf auch zum axonalen Schaden, der für die permanente Behinderung verantwortlich zeichnet [5]. Das postulierte Modell lässt die möglichen Angriffspunkte der aktuell zugelassenen immunmodulierenden Therapien in der MS besser verstehen.

■ Immunmodulation

Unter Immunmodulation wird die Beeinflussung des Immunsystems durch pharmazeutisch wirksame Substanzen verstanden. Im Unterschied zur Immunsuppression, die in der Therapie der MS lange Zeit einen Stellenwert besaß, ist bei der Immunmodulation nicht mit potentiell schweren systemischen Nebenwirkungen wie erhöhtem Tumor- oder Infektionsrisiko zu rechnen. In den 1990er Jahren wurden für die Behandlung der schubhaft verlaufenden MS 2 unterschiedlich immunmodulatorisch wirksame Substanzen zugelassen: Interferon β (IFN β) (Abb. 1) und Glatirameracetat (GA).

Interferon β

Bereits in den 1980er Jahren wurden verschiedene Typen von Interferonen aufgrund ihrer antiviralen Eigenschaften sowohl systemisch als auch intrathekal zur Behandlung der MS untersucht. Interferon γ führte entgegen den Erwartungen zu einem signifikanten Anstieg der Schubrate und einem Anstieg der Lymphozytenzahl, die Klasse-II-Moleküle des Histokompatibilitätskomplexes (MHC) exprimieren; dies führte zum Schluss, dass möglicherweise die Blockierung von IFN γ durch IFN α oder β den klinischen Verlauf der MS günstig beeinflussen könnte [6]. Im Unterschied zu IFN α konnte in der Folge für IFN β in mehreren Phase-III-Studien die klinische Effektivität nachgewiesen werden.

Derzeit sind 3 rekombinant hergestellte IFN β -Produkte zur MS-Behandlung zugelassen. Interferon β -1a (Rebif[®], s.c.-Verabreichung, Merck-Serono; Avonex[®], i.m.-Verabreichung, Biogen Idec) wird in Säugetierzellen hergestellt und gleicht dem im Körper natürlicherweise vorkommenden IFN β durch eine identische Aminosäuresequenz sowie durch posttranslationale Glykosylierung. Interferon β -1b (Betaferon[®], s.c.-Verabreichung, Bayer-Schering) wird in *Escherichia coli*-Bakterien produziert, verfügt dementsprechend über keine Kohlenhydratreste und unterscheidet sich in seiner Aminosäuresequenz an 2 Positionen vom natürlichen Molekül.

Zulassungsstudien

Die Wirksamkeit der 3 IFN β -Präparate bei Patienten mit schubhaft verlaufender MS, gemessen an der Schubfrequenz

sowie an Veränderungen kernspintomographischer Läsionen, konnte in 3 unabhängig voneinander durchgeführten, randomisierten, placebokontrollierten Studien nachgewiesen werden. Für Avonex[®] und Rebif[®] konnte darüber hinaus ein signifikanter Effekt auf die Krankheitsprogression gezeigt werden [7–10]. Durch den Einsatz von Avonex[®] nach dem Erstschub der Erkrankung konnte schon früh nach den initialen Zulassungsstudien für schubhaft verlaufende MS eine signifikante Verlängerung bis zum Zeitpunkt des Eintretens einer klinisch gesicherten MS nach den Poser-Kriterien gezeigt werden [11]. Diese Ergebnisse konnten in der kürzlich veröffentlichten BENEFIT-Studie bei Applikation von Betaferon[®] nach Erstschub sowohl bei Anwendung der Poser- als auch der McDonald-Kriterien bestätigt werden [12]. Beide Präparate sind nun bei Erstschub zugelassen; Rebif[®] hat hierzu zuletzt eine Indikationserweiterung erhalten, die entsprechende Phase-III-Studie wurde kürzlich initiiert. Eine in Europa durchgeführte Phase-III-Studie an Patienten mit sekundär progredient verlaufender MS konnte einen signifikant positiven Einfluss von Betaferon[®] auf die Krankheitsprogression gemessen an der „Expanded Disability Status Scale“ [13] nachweisen und führte zur Zulassung [14]. Diese Ergebnisse konnten in einer wenig später in Nordamerika durchgeführten Studie nicht bestätigt werden [15]. Als mögliche Ursachen werden sowohl Unterschiede in den Studienpopulationen (jüngere Patienten mit kürzerer Erkrankungsdauer, höherer Schubrate vor Studieneinschluss und mehr Kontrastmittel aufnehmende Läsionen in der zerebralen Magnetresonanztomografie [MRT] in der europäischen Kohorte) als auch geringe Unterschiede im Studiendesign diskutiert [16].

Obwohl ein generell früher Einsatz der genannten Präparate durch immer mehr Studien positiv bewertet wird, ist der optimale Zeitpunkt des Therapiebeginns unklar [17]. Die Befürworter einer frühen Therapieinitiierung unterstreichen vor allem den positiven Einfluss auf die Krankheitsprogression [18] und warnen vor einem möglichen irreversiblen axonalen Schaden, der bereits früh im Krankheitsverlauf auftritt [19]. Gegen einen frühen Therapiebeginn spricht die Möglichkeit einer „benigen“ Verlaufsform, die im Individualfall nicht vorhersehbar ist, und die damit verbundenen unnötigen Risiken bei Verabreichung einer permanenten immunmodulatorischen Therapie. Ebenso wird der Langzeiteffekt einer immunmodulatorischen Therapie kontroversiell diskutiert, zumal die Therapiestudien auf den für eine chronisch verlaufende Erkrankung relativ kurz angesetzten Studienzeitraum von wenigen Jahren beschränkt waren und positive Ergebnisse von Folgestudien mit zum Teil offenem Design, fehlender Placebo- oder nicht therapierter Kontrollgruppe, Verbesserungen der MRT-Technologien und hohen Drop-out-Raten kritisch zu bewerten sind [20].

Wirkmechanismen

Durch Bindung von IFN β an einen nahezu ubiquitär exprimierten spezifischen IFN-Rezeptor wird eine Signaltransduktionskaskade (über Protein-Tyrosin-Kinasen, Aktivierung von Transkriptionsfaktoren STAT-1 und -2, etc.) induziert, die eine Reihe von antiviralen, antimikrobiellen, antiproliferativen sowie immunologischen Effekten zur Folge hat. Sowohl tierexperimentelle als auch In-vitro-Studien bestätigen, dass der positive Einfluss von IFN β auf die Schubrate und mög-

licherweise auch auf den MS-Krankheitsverlauf durch Interaktion an mehreren pathogenetisch relevanten Schnittstellen erfolgt. Interferon β kann bereits im peripheren Immunkompartiment sowohl die Zahl der Vorläuferzellen von autoreaktiven T-Lymphozyten [21] als auch deren Aktivierung selbst reduzieren [22]. Untersuchungen mittels MRT zeigen einen wesentlichen Effekt von IFN β an der BHS auf: Sowohl die Zahl von neu auftretenden T2-gewichteten als auch von Kontrastmittel aufnehmenden Läsionen wird durch die Therapie mit IFN β schnell und dauerhaft reduziert [23]. Dies spiegelt zwei biologische Effekte wider:

1. Zum einen bewirkt IFN β eine reduzierte Expression von Adhäsionsmolekülen an der Oberfläche von autoreaktiven T-Lymphozyten und Monozyten, wie etwa für das „very late antigen-4“ gezeigt werden konnte [24, 25]. Zum anderen wird durch vermehrte Abspaltung von Adhäsionsmolekülen wie etwa VCAM und ICAM von den Endothelzellen der BHS die Adhäsion von aktivierten T-Lymphozyten behindert. Die dadurch im Serum von IFN β -therapierten Patienten erhöhten löslichen Formen von Adhäsionsmolekülen korrelieren im Gegenzug mit einer Reduktion von Kontrastmittel-aufnehmenden Läsionen [26, 27].
2. Des Weiteren wurde durch In-vitro-Untersuchungen die Beeinflussung der Sekretion von MMP durch IFN β und die damit verbundene Fähigkeit von aktivierten T-Lymphozyten nachgewiesen, an die BHS zu adhären und diese zu durchwandern. Interferon β reduziert die Sekretion von MMP durch eine verminderte Expression von Interleukin-(IL-) 2, das die Ausschüttung von MMP reguliert [28]. Dies konnte in vivo durch erniedrigte Serumspiegel von MMP-9 in IFN β -behandelten Patienten bestätigt werden [29].

Obwohl die an der BHS vermittelten Effekte wesentliche Wirkmechanismen von IFN β darstellen, ist die Korrelation mit dem klinischen Verlauf der MS und der damit einhergehenden Behinderung gering [30].

Auf Zytokinebene vermindert IFN β zum einen die Sekretion und Akkumulation von pro-inflammatorischen Molekülen wie IL-2 und -12 sowie die Expression von deren Rezeptoren [22] und vermittelt die Antagonisierung von vielen IFN γ -vermittelten Effekten [31]. Zum anderen wird durch IFN β die Expression von anti-inflammatorischen Zytokinen wie IL-10 und -4 sowohl auf Protein- als auch auf mRNA-Ebene erhöht. Die Antigenpräsentation kann durch IFN β über eine verminderte Expression von MHC-Klasse-II- und ko-stimulatorischen Molekülen (wie z. B. CD 80) vermittelt werden, die wesentliche Faktoren in der T-Lymphozytenaktivierung durch Makrophagen und B-Lymphozyten darstellen [32, 33].

Biologische Aktivität

Interferon β -Präparate sind wie alle exogen zugefügten Proteine für den Körper potentiell immunogen. Das Auftreten von neutralisierenden Antikörpern (NAB) wurde bereits in den IFN β -Zulassungsstudien beobachtet und kann die Effektivität der Therapie gemessen an der Schubrate und an MRT-Markern beeinflussen [8]. Die Häufigkeit des Nachweises von NAB ist vor allem von der Art (intramuskulär versus subkutan) und Häufigkeit der Applikation, des verwendeten Präparats sowie vom jeweiligen Test zur Bestimmung der Antikörper abhängig. Neben mehreren Testverfahren zur Detektion von IFN β -bindenden Antikörpern (BAB) stehen bislang nur zwei Bioassays zur Verfügung, die die biologische Aktivi-

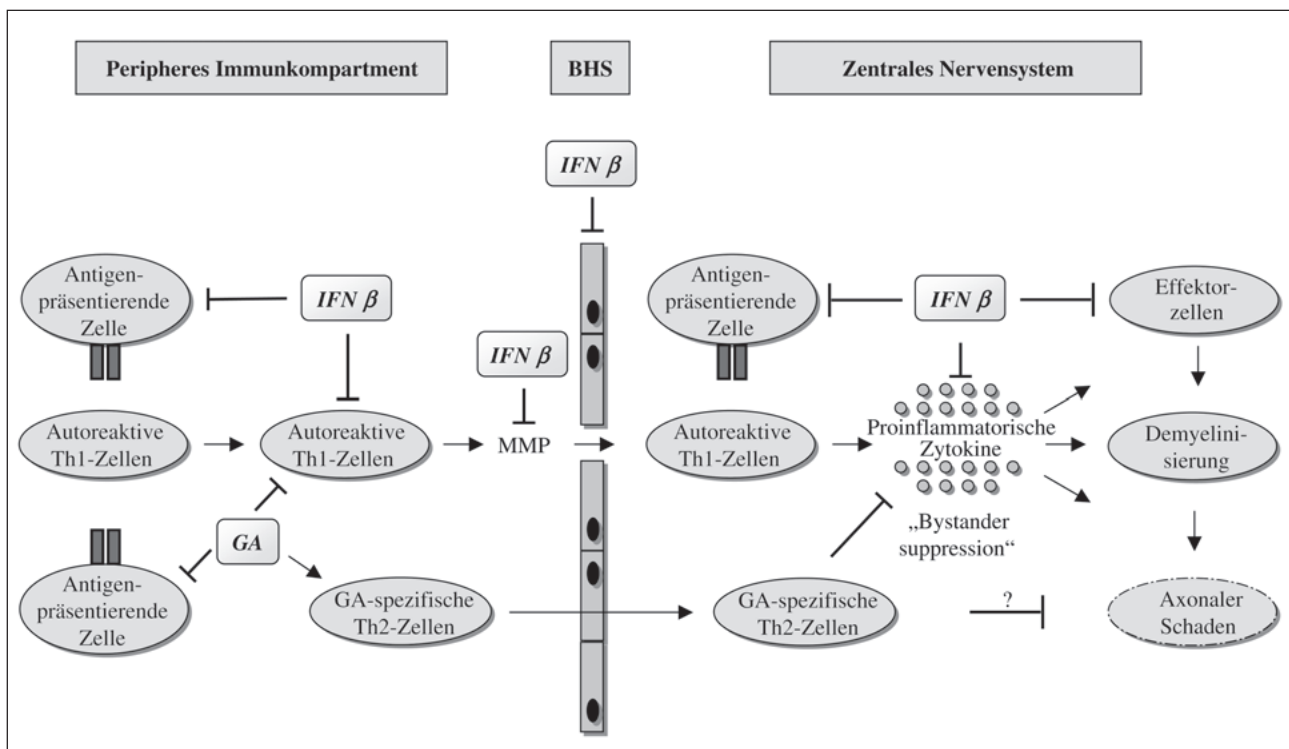


Abbildung 1: Angriffspunkte von Interferon β (IFN β) und Glatiramerazetat (GA) in der Pathogenese der Multiplen Sklerose (1) im peripheren Immunkompartiment: Hemmung der Antigenpräsentation und Proliferation autoreaktiver Th1-Zellen (IFN β , GA); Induktion GA-spezifischer Th2-Zellen; (2) an der Blut-Hirn-Schranke (BHS): Verminderung der Adhäsion und Migration autoreaktiver Th1-Zellen, u. a. durch Hemmung von Matrix-Metalloproteinasen (MMP, IFN β); (3) im zentralen Nervensystem: Modulation der Reaktivierung autoreaktiver T-Zellen und pro-inflammatorischer Zytokine (IFN β); „Bystander suppression“ durch GA-spezifische Th2-Zellen (GA); reduzierte Aktivierung von Effektorzellen (IFN β); mögliche neuroprotektive Effekte (GA).

tät der NAB messen. Sowohl der zytopathische Effekt (CPE) als auch der MxA-Test machen sich dabei den antiviralen Effekt von IFN β zunutze. Nach den kürzlich veröffentlichten Empfehlungen mehrerer Expertengremien sollte die Bestimmung von NAB zweimalig im Zeitraum von zumindest einem Jahr erfolgen. Bei wiederholtem Auftreten von NAB ist von einem Wirkungsverlust der IFN β -Therapie auszugehen [34]. Daher wird zumindest von manchen Konsensus-Statements bei mehrfach nachgewiesenen NAB das Absetzen der IFN β -Therapie bzw. ein Therapiewechsel empfohlen [35].

Nebenwirkungen

In den IFN β -Zulassungsstudien kam es in Abhängigkeit von dem jeweils untersuchten IFN β -Präparat bei 3–9 % der MS-Patienten zu einem Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen. In Post-Marketing-Studien wird die Häufigkeit mit 14–23 % deutlich höher angegeben [36, 37]. Die häufigsten Nebenwirkungen sind lokale Hautreaktionen an der Einstichstelle, grippeähnliche Symptome, Erhöhung von Leberfunktionsparametern sowie Depression. Die Inzidenz von lokalen Hautreaktionen an der Einstichstelle wird in unterschiedlichen Studien mit 30–80 % angegeben. Generell ist bei subkutaner häufiger als bei intramuskulärer Applikation mit diesen Hautreaktionen zu rechnen, die unter Umständen bis zum Therapieabbruch führen können. Das Auftreten von Hautnekrosen bzw. Lipodystrophien wird in Post-Marketing-Studien in weniger als 5 % der Fälle beobachtet. Durch entsprechende Patientenschulung in der Anleitung zur Selbstinjektion sowie durch Verwendung von Autoinjektoren kann die Häufigkeit von Hautreaktionen deutlich gesenkt werden. Grippeähnliche Symptome treten üblicherweise 4–12 Stunden nach IFN β -Applikation auf und wurden in den Zulassungsstudien in bis zu 80 % beobachtet. Bei einem Großteil der Patienten (> 80 %) sind diese auf einen Zeitraum von maximal 3 Monaten beschränkt und werden bei Injektion am Abend gemeinsam mit einem nichtsteroidalen Antirheumatikum (z. B. Ibuprofen) gut toleriert [38].

Die Entstehung bzw. die Verschlechterung einer Depression bei IFN β -Therapie wird kontroversiell diskutiert; in der ersten Zulassungsstudie kam es im mit IFN β behandelten Therapiearm zu einem Suizid sowie 4 Suizidversuchen [7]. In einer weiteren Therapiestudie wurden signifikant häufiger auftretende Depressionen bei den mit IFN β therapierten Patienten bestätigt [39]. Diese Beobachtungen hielten einer Metaanalyse nicht stand [40] und wurden seither in mehreren Therapiestudien nicht mehr beobachtet [10]. Derzeit ist ein kausaler Zusammenhang zwischen der klinischen Manifestation einer Depression und der Therapie mit IFN β nicht eindeutig belegt; dennoch sollte angesichts der hohen Prävalenz von Depressionen bei MS-Patienten im Allgemeinen, unabhängig von einer immunmodulatorischen Therapie, im klinischen Alltag besonderes Augenmerk auf Depressionen gelegt und entsprechende therapeutische Konsequenzen daraus abgeleitet werden [41].

Vorübergehend kann es unter IFN β -Therapie zum Anstieg von Leberfunktionsparametern (Transaminasen) kommen. Diese Laborveränderungen werden von der Applikationsfrequenz und der absoluten IFN β -Menge sowie durch zahlreiche Ko-Faktoren, wie etwa gleichzeitige Einnahme von bestimm-

ten Medikamenten oder konkomitante Erkrankungen, beeinflusst. Die Frequenz von Schilddrüsendysfunktionen unter IFN β -Therapie wird in unterschiedlichen Studien mit 0–34 % angegeben. Eine kürzlich durchgeführte prospektive Studie an 106 PatientInnen ergab Schilddrüsenfunktionsänderungen in 25 %, der Großteil davon Hypothyreosen, zumeist transient und subklinisch [42]. Es liegt eine Reihe von Fallberichten von IFN β -induzierten Autoimmunerkrankungen, u. a. Myasthenia gravis, systemischer Lupus erythematoses oder rheumatoide Arthritis vor. Einzig klar in diesem Zusammenhang ist, dass bei vorliegender monoklonaler Gammopathie unter dem Gesichtspunkt eines lebensbedrohlichen „Capillary leak“-Syndroms die IFN β -Applikation zu vermeiden ist.

Glatiramerazetat (GA)

GA ist ein synthetisches Polypeptid, das aus den Salzen der 4 Aminosäuren Glutaminsäure, Lysin, Alanin und Tyrosin („GLAT“) besteht. Diese vier Bestandteile liegen in einem konstanten molaren Verhältnis mit einer durchschnittlichen Länge von 45–100 Aminosäuren (AS) vor und stellen wesentliche Bestandteile von Myelin-basischem Protein (MBP) dar, dem ursprünglich eine wichtige Rolle in der Pathogenese der MS zugeordnet wurde. Zu Beginn seiner Entwicklung wurde GA deshalb in der EAE zur Induktion der Erkrankung verwendet. Damals überraschend stellte sich jedoch heraus, dass GA weder enzephalitogene noch toxische Eigenschaften besitzt, sondern im Tiermodell der MS den Krankheitsverlauf signifikant verbessern konnte.

Zulassungsstudien

In verschiedenen Phase-III-Studien wurde die Effektivität von täglich verabreichtem GA (Copaxone[®], Sanofi-Aventis, s.c.-Verabreichung) gemessen an der Schubrate und an der Zahl Kontrastmittel-aufnehmender MRT-Läsionen nachgewiesen [43, 44].

Wirkmechanismen

Die anfängliche Beobachtung, dass GA die Entstehung von MS in der MBP-induzierten EAE verhindern kann, legte den Schluss nahe, dass GA durch seine molekulare Zusammensetzung in der Lage ist, effizient am MHC der Klasse II mit MBP um die Bindungsstelle zu konkurrieren [45]. Des Weiteren kann GA im peripheren Immunkompartiment die Aktivierung von MBP-reaktiven T-Lymphozyten verhindern. Durch Applikation von GA wird in einer dosisabhängigen Reaktion sowohl die Proliferation von MBP-reaktiven T-Lymphozyten als auch die Produktion von IFN γ induziert [46]. Neueren Daten zufolge kann GA neben MBP auch andere Antigene imitieren [47], die möglicherweise in der Pathogenese der MS eine Rolle spielen. Zusätzlich wird durch verschiedene tierexperimentelle und zellkulturelle Daten davon ausgegangen, dass GA einen „Shift“ von pro-inflammatorischen Th1- zu anti-inflammatorischen Th2-Zellen bedingt (Abb. 1). Durch Applikation von GA kommt es zur Bildung von GA-reaktiven T-Lymphozyten, die durch ein klassisches Th2-Lymphozyten-Zytokinprofil gekennzeichnet sind. Diese GA-spezifischen T-Zellen können die BHS passieren und im ZNS anti-entzündliche Zytokine wie IL-4, IL-5 oder IL-10 freisetzen. Diese Freisetzung behindert die durch pathologische autoreaktive T-Lymphozyten induzierte Entzündungsreaktion, ein Mecha-

nismus, der als „Bystander suppression“ bezeichnet wird. Neben den genannten anti-inflammatorischen Effekten wird GA auch eine neuroprotektive Rolle zugeschrieben: GA-spezifische T-Zellen können neurotrophe Faktoren wie BDNF freisetzen [48] und normalisierte BDNF-Spiegel können im Liquor und Serum von MS-Patienten unter GA-Therapie nachgewiesen werden [49]. Zusätzlich sprechen die Reduktion von sogenannten „schwarzen Löchern“ in T1-gewichteten MRT-Untersuchungen [50], eine höhere N-Acetylaspartat/Kreatinin-Ratio in der MR-Spektroskopie [51] sowie ein geringeres Ausmaß von kortikaler Atrophie [52] bei GA-behandelten Patienten für einen möglichen neuroprotektiven Effekt. GA übt demnach im Unterschied zu bisherigen Erkenntnissen auf IFN β seine Wirkung auch jenseits der BHS aus.

Biologische Aktivität

Ähnlich wie bei IFN β kommt es unter GA-Therapie bei einem großen Prozentsatz der MS-Patienten zur Ausbildung von bindenden Antikörpern [53], die jedoch in den bisherigen Studien zu keiner Minderung der klinischen Effektivität führten [54]. Kontroversiell wird hingegen der Einfluss von GA-spezifischen Antikörpern auf die biologische In-vitro-Aktivität diskutiert. Eine Reduktion des durch GA vermittelten Effektes auf die T-Lymphozyten-Proliferation und das pro- und anti-entzündliche Zytokinmilieu wurde in diesem Zusammenhang beschrieben [55].

Nebenwirkungen

GA wird grundsätzlich sehr gut vertragen. Dementsprechend sind Therapieabbrüche aufgrund von Medikamentenintoleranzen die Ausnahme. Bei bis zu 15 % der Patienten kann es unmittelbar nach Injektion zu einer für ca. 30 min. andauernden selbstlimitierenden, systemischen Reaktion („Flush“, thorakales Engegefühl, Angst, Palpitationen und Atemnot) kommen. Diese für Patienten beängstigende aber arglose Nebenwirkung tritt etwa einmal pro 840 Injektionen auf [56] und erfordert entsprechende Aufklärung. Lokale Irritationen und Schmerzen an der Injektionsstelle werden in 2–3 % der Fälle beschrieben [57]. Die Inzidenz von mäßigen bis deutlichen Lipoatrophien wird mit 1 % [44] bis 18 % [58] angegeben. Selten wurde bislang das Auftreten einer Pannikulitis beschrieben [59]; ebenso liegen einzelne Fallberichte von nekrotisierenden Hautläsionen nach GA-Injektion vor [60]. Laborveränderungen sind nicht zu erwarten.

■ Zusammenfassung

IFN β und GA stellen derzeit den Goldstandard in der Behandlung der schubhaft verlaufenden MS dar [61]. Eine Vielzahl an Studien belegt die Wirkung von IFN β an verschiedenen, für die Pathogenese der MS relevanten Stellen: Beeinflussung von autoreaktiven T-Lymphozyten sowohl im peripheren Immunkompartiment als auch an der BHS sowie Vermeidung der Migration ins ZNS und letztendlich der daraus folgenden pathogenetischen Schritte der Gewebedestruktion. GA ist in der Lage, das Verhältnis von Th1- zu Th2-Lymphozyten zugunsten einer anti-entzündlichen Th2-Antwort zu beeinflussen; zusätzlich dürften GA-spezifische T-Zellen neurotrophe Faktoren sezernieren. Beide immunmodulatorischen Therapien sind jedoch in ihrer klinischen Effektivität individuell nur bedingt wirksam. Ein wesentliches Ziel besteht da-

her neben der Etablierung von neuen Substanzen mit anderen Angriffspunkten in der MS-Pathogenese (wie beispielsweise das jüngst zugelassene Natalizumab; Tysabri[®], i.v.-Verabreichung, Biogen Idec), in der Optimierung der pharmakokinetischen Eigenschaften der Präparate (u. a. höhere versus niedrigere Dosierungen, individuelle Dosierungen, orale Applikation) sowie in der Entwicklung von Biomarkern, die ein Therapieansprechen individuell zuverlässig voraussagen und monitieren können.

Literatur:

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359: 1221–31.
2. Prineas JW, Wright RG. Macrophages, lymphocytes, and plasma cells in the perivascular compartment in chronic multiple sclerosis. *Lab Invest* 1978; 38: 409–21.
3. Kieseier BC, Hartung HP. Multiple paradigm shifts in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 247–52.
4. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000; 47: 707–17.
5. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 278–85.
6. Panitch HS, Hirsch RL, Haley AS, Johnson KP. Exacerbations of multiple sclerosis in patients treated with gamma interferon. *Lancet* 1987; 1: 893–5.
7. 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: 655–61.
8. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology* 1995; 45: 1277–85.
9. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Fischer JS, Goodkin DE, Granger CV, Simon JH, Alam JJ, Bartoszak DM, Bourdette DN, Braiman J, Brownschidle CM, Coats ME, Cohan SL, Dougherty DS, Kinkel RP, Mass MK, Munschauer FE 3rd, Priore RL, Pullicino PM, Scherokman BJ, Whitham RH; The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996; 39: 285–94.
10. 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: 1498–504.
11. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschidle CM, Murray TJ, Simonian NA, Slasor PJ, Sandrock AW. 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.
12. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Barkhof F, Radu EW, Bauer L, Dahms S, Lanius V, Pohl C, Sandbrink R. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007; 370: 389–97.
13. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444–52.
14. 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.
15. Panitch H, Miller A, Paty D, Weinschenker B. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology* 2004; 63: 1788–95.
16. Kappos L, Weinschenker B, Pozzilli C, Thompson AJ, Dahlke F, Beckmann K, Polman C, McFarland H. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: a combined analysis of the two trials. *Neurology* 2004; 63: 1779–87.
17. Roach ES. Early multiple sclerosis: to treat or not to treat? *Arch Neurol* 2006; 63: 619.
18. Frohman EM, Havrdova E, Lublin F, Barkhof F, Achiron A, Sharief MK, Stuve O, Racke MK, Steinman L, Weiner H, Olek M, Zivadinov R, Corboy J, Raine C, Cutter G, Richert J, Filippi M. Most patients with multiple sclerosis or a clinically isolated demyelinating syndrome should be treated at the time of diagnosis. *Arch Neurol* 2006; 63: 614–9.
19. Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, Kuhlmann T, Bruck W. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain* 2000; 123: 1174–83.
20. Pittcock SJ, Weinschenker BG, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Keegan M, Wingerchuk DM, Carter J, Shuster E, Rodriguez M. Not every patient with multiple sclerosis should be treated at time of diagnosis. *Arch Neurol* 2006; 63: 611–4.
21. Zang YC, Yang D, Hong J, Tejada-Simon MV, Rivera VM, Zhang JZ. Immunoregulation and blocking antibodies induced by interferon beta treatment in MS. *Neurology* 2000; 55: 397–404.
22. Noronha A, Toscas A, Jensen MA. Interferon beta decreases T cell activation and interferon gamma production in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 1993; 46: 145–53.
23. Calabresi PA, Stone LA, Bash CN, Frank JA, McFarland HF. Interferon beta results in immediate reduction of contrast-enhanced MRI lesions in multiple sclerosis patients followed by weekly MRI. *Neurology* 1997; 48: 1446–8.
24. Calabresi PA, Pelfrey CM, Tranquill LR, Maloni H, McFarland HF. VLA-4 expression on peripheral blood lymphocytes is downregulated after treatment of multiple sclerosis with interferon beta. *Neurology* 1997; 49: 1111–6.
25. Souil-Heinonen M, Salmi A, Salonen R. Interferon-beta downregulates expression of VLA-4 antigen and antagonizes interferon-gamma-induced expression of HLA-DQ on human peripheral blood monocytes. *J Neuroimmunol* 1995; 60: 99–106.

26. Avolio C, Giuliani F, Liuzzi GM, Ruggieri M, Paolicelli D, Riccio P, Livrea P, Trojano M. Adhesion molecules and matrix metalloproteinases in Multiple Sclerosis: effects induced by Interferon-beta. *Brain Res Bull* 2003; 61: 357–64.
27. Calabresi PA, Tranquill LR, Dambrosia JM, Stone LA, Maloni H, Bash CN, Frank JA, McFarland HF. Increases in soluble VCAM-1 correlate with a decrease in MRI lesions in multiple sclerosis treated with interferon beta-1b. *Ann Neurol* 1997; 41: 669–74.
28. Leppert D, Waubant E, Burk MR, Oksenberg JR, Hauser SL. Interferon beta-1b inhibits gelatinase secretion and in vitro migration of human T cells: a possible mechanism for treatment efficacy in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 40: 846–52.
29. Yushchenko M, Mader M, Elitok E, Bitsch A, Dressel A, Tumani H, Bogumil T, Kitzze B, Poser S, Weber F. Interferon-beta-1b decreased matrix metalloproteinase-9 serum levels in primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol* 2003; 250: 1224–8.
30. Kappos L, Moeri D, Radue EW, Schoetzau A, Schweikert K, Barkhof F, Miller D, Guttman CR, Weiner HL, Gasperini C, Filippi M. Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Gadolinium MRI Meta-analysis Group. Lancet* 1999; 353: 964–9.
31. Arnason BG, Dayal A, Qu ZX, Jensen MA, Genç K, Reder AT. Mechanisms of action of interferon-beta in multiple sclerosis. *Springer Semin Immunopathol* 1996; 18: 125–48.
32. Genç K, Dona DL, Reder AT. Increased CD80(+) B cells in active multiple sclerosis and reversal by interferon beta-1b therapy. *J Clin Invest* 1997; 99: 2664–71.
33. Yong VW. Differential mechanisms of action of interferon-beta and glatiramer acetate in MS. *Neurology* 2002; 59: 802–8.
34. Hartung HP, Polman C, Bertolotto A, Deisenhammer F, Giovannoni G, Havrdova E, Hemmer B, Hillert J, Kappos L, Kieseier B, Killstein J, Malcus C, Comabella M, Pachner A, Schellekens H, Sellebjerg F, Selmaj K, Sorensen PS. Neutralising antibodies to interferon beta in multiple sclerosis: expert panel report. *J Neurol* 2007; 254: 827–37.
35. Sorensen PS, Deisenhammer F, Duda P, Hohlfeld R, Myhr KM, Palace J, Polman C, Pozzilli C, Ross C. Guidelines on use of anti-IFN-beta antibody measurements in multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on IFN-beta antibodies in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2005; 12: 817–27.
36. O'Rourke KE, Hutchinson M. Stopping beta-interferon therapy in multiple sclerosis: an analysis of stopping patterns. *Mult Scler* 2005; 11: 46–50.
37. Ruggieri RM, Settiani N, Viviano L, Attanasio M, Giglia L, Almasio P, La Bella V, Piccoli F. Long-term interferon-beta treatment for multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2003; 24: 361–4.
38. Rio J, Montalban X. Ibuprofen treatment versus gradual introduction of interferon beta-1b in patients with MS. *Neurology* 2000; 54: 1710.
39. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschield CM, Murray TJ, Simonian NA, Slator PJ, Sandrock AW. 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.
40. Feinstein A. Multiple sclerosis, disease modifying treatments and depression: a critical methodological review. *Mult Scler* 2000; 6: 343–8.
41. Siegert RJ, Abernethy DA. Depression in multiple sclerosis: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 469–75.
42. Caraccio N, Dardano A, Manfredonia F, Manca L, Pasquali L, Iudice A, Murri L, Ferrannini E, Monzani F. Long-term follow-up of 106 multiple sclerosis patients undergoing interferon-beta 1a or 1b therapy: predictive factors of thyroid disease development and duration. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4133–7.
43. 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.
44. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, Myers LW, Panitch HS, Rose JW, Schiffer RB. 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.
45. Teitelbaum D, Aharoni R, Arnon R, Sela M. Specific inhibition of the T-cell response to myelin basic protein by the synthetic copolymer Cop 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 9724–8.
46. Gran B, Tranquill LR, Chen M, Bielekova B, Zhou W, Dhib-Jalbut S, Martin R. Mechanisms of immunomodulation by glatiramer acetate. *Neurology* 2000; 55: 1704–14.
47. Dhib-Jalbut S, Chen M, Said A, Zhan M, Johnson KP, Martin R. Glatiramer acetate-reactive peripheral blood mononuclear cells respond to multiple myelin antigens with a Th2-biased phenotype. *J Neuroimmunol* 2003; 140: 163–71.
48. Aharoni R, Kayhan B, Eilam R, Sela M, Arnon R. Glatiramer acetate-specific T cells in the brain express T helper 2/3 cytokines and brain-derived neurotrophic factor in situ. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 14157–62.
49. Azoulay D, Vachapova V, Shihman B, Miler A, Karni A. Lower brain-derived neurotrophic factor in serum of relapsing remitting MS: reversal by glatiramer acetate. *J Neuroimmunol* 2005; 167: 215–8.
50. Filippi M, Rovaris M, Rocca MA, Sormani MP, Wolinsky JS, Comi G. Glatiramer acetate reduces the proportion of new MS lesions evolving into "black holes". *Neurology* 2001; 57: 731–3.
51. Khan O, Shen Y, Caon C, Bao F, Ching W, Reznar M, Buccheister A, Hu J, Latif Z, Tselis A, Lisak R. Axonal metabolic recovery and potential neuroprotective effect of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11: 646–51.
52. Rovaris M, Comi G, Filippi M. Can glatiramer acetate reduce brain atrophy development in multiple sclerosis? *J Neurol Sci* 2005; 233: 139–43.
53. Brenner T, Arnon R, Sela M, Abramsky O, Meiner Z, Riven-Kreitman R, Tarcik N, Teitelbaum D. Humoral and cellular immune responses to Copolymer 1 in multiple sclerosis patients treated with Copaxone. *J Neuroimmunol* 2001; 115: 152–60.
54. Teitelbaum D, Brenner T, Abramsky O, Aharoni R, Sela M, Arnon R. Antibodies to glatiramer acetate do not interfere with its biological functions and therapeutic efficacy. *Mult Scler* 2003; 9: 592–9.
55. Salama HH, Hong J, Zang YC, El-Mongui A, Zhang J. Blocking effects of serum reactive antibodies induced by glatiramer acetate treatment in multiple sclerosis. *Brain* 2003; 126: 2638–47.
56. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, Myers LW, Panitch HS, Rose JW, Schiffer RB, Vollmer T, Weiner LP, Wolinsky JS. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. *Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Neurology* 1998; 50: 701–8.
57. Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, Goodman A, Guarnaccia J, Lisak RP, Myers LW, Panitch HS, Pruitt A, Rose JW, Kachuck N, Wolinsky JS. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. *Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Mult Scler* 2000; 6: 255–66.
58. Edgar CM, Brunet DG, Fenton P, McBride EV, Green P. Lipatrophy in patients with multiple sclerosis on glatiramer acetate. *Can J Neurol Sci* 2004; 31: 58–63.
59. Soares Almeida LM, Requena L, Kutzner H, Angulo J, de Sa J, Pignatelli J. Localized panniculitis secondary to subcutaneous glatiramer acetate injections for the treatment of multiple sclerosis: a clinicopathologic and immunohistochemical study. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 968–74.
60. Bosca I, Bosca M, Belenguer A, Evole M, Hernandez M, Casanova B, Coret F. Necrotising cutaneous lesions as a side effect of glatiramer acetate. *J Neurol* 2006; 253: 1370–1.
61. Rieckmann P. Escalating immunomodulatory therapy of multiple sclerosis: Update September 2006. *Nervenarzt* 2006; 77: 1506–18.

Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Berger, MSc

Geboren 1964 in Wien, Studium der Humanmedizin an der Universität Wien, Promotion 1991. 1992–1995 Univ.-Assistent, Abteilung für Experimentelle Neuroimmunologie und Neuropathologie; 1993–1995 Univ.-Assistent, Klinische Abteilung für Neurologische Rehabilitation, Univ.-Klinik für Neurologie Wien. Seit 1995 Univ.-Assistent, Univ.-Klinik für Neurologie Innsbruck.

1998 Facharzt für Neurologie und Psychiatrie. 2003 Habilitation für das Fach Neurologie an der MUI. 2005 Masterstudium der Gesundheitswissenschaften, UMIT, Hall in Tirol. 2005 Reihung secundo loco Berufungsverfahren Professur für Klinische Neurobiologie MUI.

Leiter der AG Neuroimmunologie und Multiple Sklerose sowie der Allgemeinen Neurologischen Ambulanz, Geschäftsführender Oberarzt an der Univ.-Klinik für Neurologie.



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](#)