

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeuroNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Neue immunsuppressive und
immunmodulierende orale Therapie in
der Behandlung der Multiplen
Sklerose**

Storch MK, Seifert-Held T

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2010; 11 (4), 38-42

Homepage:

www.kup.at/

JNeuroNeurochirPsychiatr

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,-

Anmeldung:
www.changepaincompact.at



Weitere Termine*:

26.09.2023 Folge 3 (18:00 – 18:45 Uhr)

Interaktionen/Wechselwirkungen – Pharmakologie in der Schmerztherapie
Mag.^a Martina Anditsch

06.–07.10.2023 Interdisziplinäres Symposium

06.10.: 17:00 – 19:15 Uhr / 07.10.: 09:00 – 11:15 Uhr
Hybridveranstaltung in Wien

28.11.2023 Folge 4 (18:00 – 18:45 Uhr)

Symptomlinderung in der Palliativmedizin
Univ.-Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ DDr.ⁱⁿ Eva Katharina Masel, MSc

* Etwaige Änderungen der Daten vorbehalten.

Service-Provider: room09 Events GmbH

Bei Rückfragen wenden Sie sich bitte an das Organisationsteam:
room09 Events GmbH | change-pain-compact@room09.com



Grünenthal Informations-Service:
Melden Sie sich jetzt an und bleiben Sie informiert!

Mit freundlicher Unterstützung von:



Anmeldung:
www.changepaincompact.at



Change.Pain: *compact*

P A I N F O R E X P E R T S

15. und 16.06.2023

Donnerstag und Freitag ab 17:00 Uhr

Virtuelle Fortbildungsveranstaltung

Kostenlose Anmeldung unter
www.changepaincompact.at



Es wurde um Zuerkennung von
6 DFP-Punkt angesucht.

Programm

Anmeldung:
www.changepaincompact.at



Wissenschaftliche Fortbildung:

Neuropathischer Schmerz
Fallbeispiele aus der Praxis

Kompakte Vorträge (ca. 25–30 Minuten) und Fallbeispiele aus der Praxis.

Wissenschaftliche Leitung:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar, MSc

DFP-Fortbildungsanbieter:

Klinikum Klagenfurt am Wörthersee
Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Feschnigstraße 11, 9020 Klagenfurt am Wörthersee



Moderation:

Dr. Ronny Tekal

ReferentInnen:

Priv.-Doz. Dr. Markus Hutterer
OA Dr. Wolfgang Jaksch
Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar, MSc
Prof. Dr. Michael Patrick Lux, MBA
Prof. Dr. Christian Maihöfner, MHBA
Prim. Univ.-Doz. Dr. Robert Müllegger
Univ.-Prof. Dr. Edgar Petru
A.o. Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Sabine Sator

Donnerstag, 15. Juni 2023

- 17:00–17:10** Eröffnung & Begrüßung
(R. Tekal, R. Likar)
- 17:10–17:40** CRPS - Diagnose und konservative Therapie
(C. Maihöfner)
- 17:40–18:10** CRPS - Invasive Therapie
(S. Sator)
- 18:10–18:40** Epidemiologie und Grundlagen PNP
(W. Jaksch)
- 18:40–19:10** Diagnose PNP
(M. Hutterer)
- 19:10–19:15** Wrap-up Tag 1
(R. Tekal, R. Likar)

Freitag, 16. Juni 2023

- 17:00–17:10** Begrüßung & Wrap-up Tag 1
(R. Tekal, R. Likar)
- 17:10–17:40** Datenlage topische Schmerztherapie bei Mamma-Ca
Patientinnen unter/nach Chemotherapie (QUICIP)
(P. Lux)
- 17:40–18:10** Fallbeispiele bei Mamma-Ca und Neuropathien (CIPN, PSPN)
(E. Petru)
- 18:10–18:40** Update post-herpetische Neuralgie
Bedeutung von Impfung und antiviraler Therapie
(R. Müllegger)
- 18:40–19:10** Update post-herpetische Neuralgie
Schmerztherapie
(R. Likar)
- 19:10–19:15** Wrap-up
(R. Tekal, R. Likar)

Neue immunsuppressive und immunmodulierende orale Therapien in der Behandlung der Multiplen Sklerose

M. K. Storch, T. Seifert-Held

Kurzfassung: Schon bald könnte eine neue – lange erwartete – Ära in der Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose beginnen: oral verabreichbare immunmodulierende/immunsuppressive Intervall-Therapeutika. In den USA wurde Fingolimod (Gilenya®) am 22. September 2010 als erste orale Substanz als Basistherapie für die schubförmige Multiple Sklerose zugelassen. Für die nächsten Jahre ist mit der Zulassung weiterer neuer immunmodulierender/immunsuppressiver oraler Medikamente zur Prophylaxe von Schüben in der Multiplen Sklerose zu rechnen, wodurch sich Therapieadhärenz und Lebensqualität der Patienten weiter verbessern könnten.

Einige der neuen, oral verabreichten Substanzen könnten einen besonders „attraktiven“ therapeutischen Ansatz bieten: Die Kombination von Immunmodulation mit neuroprotektiven Wirkmechanismen. In dieser Übersicht wird ein Überblick über die als nächstes zu erwartenden,

neuen oralen Immunmodulatoren/Immunsuppressiva gegeben. Das Einsatzgebiet dieser Substanzen in der Stufentherapie der schubförmigen Multiplen Sklerose wird erst nach Abschluss der Zulassungsverfahren bzw. Vorliegen der Daten von Langzeit-Sicherheitsregistern sicher einzuschätzen sein.

Schlüsselwörter: Multiple Sklerose, neue orale MS-Therapien, Cladribin, Fingolimod, Teriflunomid, Fumarat, Laquinimod

Abstract: New Oral Immunomodulatory and Immunosuppressant Therapies in the Treatment of Multiple Sclerosis. The availability of oral disease-modifying drugs for relapsing-remitting multiple sclerosis will become a milestone in the treatment of this disease. A full range of oral immunomodulators/immunosuppressants is on the horizon in the years to come to improve patient adherence and quality

of life. Among these new oral agents, fingolimod (Gilenya®) was approved in the USA on September 22, 2010, for relapsing-remitting multiple sclerosis. Besides immunomodulatory and immunosuppressant action, some new drugs also provide neuroprotective properties thereby appearing especially attractive due to their combined mode of action. This review provides an overview about new oral agents in multiple sclerosis which will become available in the years to come and focuses on data of clinical trials available so far. In addition to completed approval procedures, the use of these novel agents in clinical practice will depend on data from (post-marketing) safety registries. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2010; 11 (4): 38–42.**

Key words: multiple sclerosis, new oral MS agents, cladribine, fingolimod, fumaric acid, teriflunomide, laquinimod

■ Einleitung

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung, welche zur Bildung von Entmarkungsherden und axonaler Schädigung im zentralen Nervensystem (ZNS) führt. Weltweit sind > 2 Millionen Menschen von dieser Erkrankung betroffen. Aufgrund der Erkenntnisse aus der experimentellen Forschung, des Nachweises von autoreaktiven T-Lymphozyten und Autoantikörpern gegen ZNS-Gewebe bei MS-Patienten und der Wirksamkeit immunmodulierender Substanzen geht man davon aus, dass die MS eine autoimmunologisch vermittelte Erkrankung ist, bei der genetische und Umweltfaktoren eine Rolle spielen. Eine wirksame Therapie stand sehr lange nicht zur Verfügung. Anfang der 1990er-Jahre wurde mit den ersten Studien über die Wirksamkeit der Beta-Interferone eine neue Ära für die Betroffenen eingeleitet. Weitere immunmodulierende Therapien der schubförmigen MS folgten. Die etablierten immunmodulierenden Therapien der schubförmigen MS (Beta-Interferone, Glatirameracetat, Natalizumab) haben den Verlauf der Erkrankung und das Leben der Betroffenen grundlegend verändert. Die Verabreichung dieser Therapien ist jedoch derzeit nur subkutan, intramuskulär oder intravenös möglich. Oral

verabreichbare Immunmodulatoren, d. h. Substanzen, welche das Immunverhalten beeinflussen, sind derzeit nicht verfügbar. Derzeit oral verfügbare Immunsuppressiva, wie z. B. Azathioprin oder Cyclophosphamid, sind aufgrund nicht ausreichend durch Studien belegter Wirksamkeit und aufgrund von ausgeprägten Nebenwirkungen nicht als Erstlinien-Therapeutika in der Stufentherapie der schubförmigen MS empfohlen. Schon bald könnte mit der Markteinführung neuer oraler immunmodulierender/immunsuppressiver Medikamente eine neue – lange erwartete – Ära in der Behandlung der schubförmigen MS beginnen, wodurch sich Therapieadhärenz und Lebensqualität der Patienten weiter verbessern könnten.

■ Neue orale immunsuppressive und immunmodulierende Substanzen

Für den oralen Antimetaboliten Cladribin wurden in den USA und bei der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) Zulassungsanträge für schubförmige MS gestellt. Mitte Juni 2010 hat das russische Gesundheitsministerium als erste Regierungsbehörde orales Cladribin für die Therapie der schubförmigen MS zugelassen. Im September 2010 folgte die Zulassung in Australien. In der intravenösen Applikationsform ist Cladribin bereits für bestimmte Formen der Leukämie bzw. Lymphome als Therapeutikum zugelassen. Für die MS wird eine orale Formulierung zur Gabe an 4–5 Tagen im Monat für 2 oder 4 aufeinanderfolgende Monate eines Jahres zur Verfügung stehen, d. h. die Behandlung erfolgt in Zyklen, eine dauerhafte tägliche Einnahme ist nicht erforderlich.

Eingelangt am 14. Juni 2010; angenommen nach Revision am 2. September 2010

Aus der Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Maria K. Storch, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 22; E-Mail: maria.storch@medunigraz.at

Cladribin (2-Chlordesoxyadenosin) wird intrazellulär zu 2-Chlor-Desoxyadenosinphosphat (2-CdATP) phosphoryliert. Dieser Schritt erfolgt durch die Desoxycytidin-Kinase (DCK), die überwiegend in Lymphozyten, jedoch kaum in anderen Zellpopulationen zu finden ist. 2-CdATP stört die Synthese und Reparatur der DNA und bewirkt Apoptose. Cladribin wirkt dabei sowohl auf ruhende als auch auf proliferierende Lymphozyten. Zusätzlich wird auch die DNA-Methylierung gehemmt. Bedingt durch die zelluläre Verteilung des aktivierenden Enzyms (DCK) bleibt die Wirkung weitgehend auf T- und B-Lymphozyten beschränkt. Der Nadir der Lymphozyten im peripheren Blut wird 16 Wochen nach Therapiebeginn erreicht. Granulozyten und Thrombozyten sowie der Hämoglobin-Wert werden dagegen kaum beeinflusst. Die Zahl der Lymphozyten-Subpopulationen bleibt, mit Ausnahme der B-Zellen, dann bis zur erneuten Gabe des Medikaments nach Ablauf eines Jahres weitgehend auf gleichem Niveau.

Eine placebokontrollierte Studie über 2 Jahre („Cladribine Tablets Treating Multiple Sclerosis Orally“ [CLARITY]) [1] ergab eine Reduktion der Schubrate um 58 % bzw. 55 % für 2 verschiedene kumulative Dosen von Cladribin (3,5 oder 5,25 mg/Kilogramm Körpergewicht) sowie einen positiven Effekt auf die Verhinderung einer bleibenden Behinderung im Untersuchungszeitraum. Weiters zeigte die Gabe von Cladribin statistisch signifikante Effekte auf die Reduktion von krankheitsassoziierten Parametern in der Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns. Lymphopenie, entsprechend dem Wirkmechanismus des Präparats, war in der Verumgruppe häufiger (31,5 % bzw. 21,6 %) verglichen mit der Placebogruppe (1,8 %). Die durch das Medikament verursachte Lymphopenie korrelierte in der Studie mit dem Auftreten von Infektionserkrankungen. Darunter hervorzuheben sind das Auftreten von Herpes-zoster-Infektionen, sämtlich lokalisierte Erkrankungen, ausschließlich in den Verumgruppen (2 %). Weiters trat in der Studie ein Fall einer Reaktivierung einer Tuberkulose in einem mit der höheren kumulativen Dosis behandelten Patienten auf. Gutartige und bösartige Neoplasien (4 Malignome: 1 Melanom, 1 Pankreaskarzinom, 1 Ovarialkarzinom, 1 Zervix-Karzinom *in situ*) traten ausschließlich in den mit Cladribin behandelten Patientengruppen auf. Ein Sicherheitsregister wird die Langzeitsicherheit von Cladribin überwachen.

Eine weitere Phase-III-Studie („Oral Cladribine in Early MS“ [ORACLE MS]) untersucht gegenwärtig den Nutzen einer Therapie mit Cladribin zur Verzögerung der Entwicklung einer MS (McDonald- oder Poser-Kriterien) für Patienten nach klinisch isoliertem Syndrom (CIS). Der Nutzen einer zusätzlichen Gabe von Cladribin zur bestehenden Beta-Interferon-Therapie wird in einer Phase-II-Studie („Oral Cladribine Added ON To Rebif New Formulation in Patients With Active Relapsing Disease“ [ONWARD]) geprüft.

Fingolimod (FTY720)

Ein gänzlich neues, bisher noch in keinem anderen Bereich der Medizin angewandtes Therapieprinzip ist die Sphingosin-1-Phosphat- (S1P-) Rezeptormodulation. Die 5 bekannten S1P-Rezeptoren (S1P1–S1P5) gehören zur Familie der „Endothelial differentiation genes“- (EDG-) Rezeptoren. Diese finden sich auf einer Reihe von Zelltypen und spielen eine

Rolle in der Proliferation, Differenzierung und Migration und sind essenziell für endotheliale Schrankenfunktionen in Gehirn, Lunge, Herz und Niere. Der endogene Ligand dieser Rezeptoren, S1P, ist ein Lysosphingolipid, das sich sowohl in der peripheren Zirkulation als auch im zentralen Nervensystem findet. Die Ursprungssubstanz synthetischer S1P-Rezeptorliganden ist das Myriocin, welches aus dem Pilz *Isaria sinclairii* gewonnen wurde, der in der traditionellen chinesischen Medizin verwendet wird. Ein daraus hervorgegangener synthetischer Agonist an den Rezeptoren S1P1, S1P3, S1P4 und S1P5 ist das FTY720-Phosphat (FTY720-P). Die Bindung von FTY720-P an S1P-Rezeptoren auf der Oberfläche von Lymphozyten bewirkt eine Down-Regulation dieser Rezeptoren. Das hat zur Folge, dass die Rezirkulation der Lymphozyten aus den sekundären lymphatischen Organen (Lymphknoten, Lymphfollikel u. a.) zurück in die Blutbahn verhindert wird. Die Lymphozyten werden sozusagen in den sekundären lymphatischen Organen „festgehalten“. Dieser Effekt ist reversibel, wenn die Substanz nicht weiter verabreicht wird. Ein zusätzlicher therapeutischer Effekt dieser Substanzklasse ist durch die Beeinflussung der endothelialen Schrankenfunktion bedingt.

In den USA wurde Fingolimod als Prodrug für die aktive Substanz FTY720-P im September 2010 als erste orale Substanz für die schubförmige MS zugelassen. Die Zulassung in Europa wird für das erste Quartal 2011 erwartet. Fingolimod wurde in klinischen Phase-III-Studien für Patienten mit schubförmiger MS untersucht. Eine placebokontrollierte Studie über 2 Jahre („FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral therapy in Multiple Sclerosis“ [FREEDOMS]) [2] ergab eine Reduktion der Schubrate um 54 % bzw. 60 % für 2 verschiedene Dosierungen von Fingolimod (0,5 oder 1,25 mg; 1× täglich). Diese Studie zeigte auch einen statistisch signifikanten positiven Effekt auf die Verhinderung einer bleibenden Behinderung im Untersuchungszeitraum im Vergleich zu Placebo. Fingolimod wurde in einer weiteren Phase-III-Studie über ein Jahr im Vergleich zu einer etablierten Therapie zur Schubprophylaxe der MS (Interferon- β -1a, Avonex[®]) untersucht („Trial Assessing Injectable Interferon versus FTY720 Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis“ [TRANSFORMS]) [3]. Dabei ergab sich eine Reduktion der Schubrate um 52 % bzw. 39 % für die 2 untersuchten Dosierungen von Fingolimod (0,5 oder 1,25 mg; 1× täglich). In beiden Studien zeigt die Gabe von Fingolimod statistisch signifikante Effekte auf die Reduktion von krankheitsassoziierten Parametern in der MRT des Gehirns. Die Nebenwirkungen von Fingolimod resultieren einerseits aus der Immunsuppression und andererseits aus der Wirkung der Substanz auf S1P-Rezeptoren in verschiedenen Organen. Die Gesamtzahl von Infektionserkrankungen war in beiden Studien für die mit Fingolimod behandelten Patienten und die Vergleichsgruppen gleich. In der FREEDOMS-Studie traten häufiger Infektionserkrankungen des unteren Respirationstrakts (Bronchitis, Pneumonie) auf. In der TRANSFORMS-Studie hingegen traten für mit 1,25 mg Fingolimod behandelte Patienten mehr Herpes-Virus-Infektionen auf (5,5 %) verglichen mit der Beta-Interferon-Gruppe (2,8 %). Zwei Patienten in der Fingolimod-Behandlungsgruppe verstarben, ein Patient an einer Herpes-Enzephalitis und ein anderer Patient an einer disseminierten Varizella-zoster-Infektion.

Die Wirkung von Fingolimod auf das Reizleitungssystem des Herzens kann dosisabhängig Bradykardien und AV-Blockierungen 1. und 2. Grades zur Folge haben. Längerfristig verursacht das Medikament einen Blutdruckanstieg. Die Entwicklung eines Makulaödems ist eine weitere dosisabhängige Nebenwirkung der Substanz. Auswirkungen auf die Lungenfunktion können ebenfalls vorkommen (2–3 % Reduktion der FEV1). Leberfermenterhöhungen sind möglich. Die Zahl der im peripheren Blut zirkulierenden Lymphozyten wird um etwa $\frac{3}{4}$ vermindert. Aus den gegenwärtig vorliegenden Studiendaten ist ein eindeutig erhöhtes Malignomrisiko unter einer Therapie mit Fingolimod nicht zu erheben. Allerdings kam es in der Vergleichsstudie TRANSFORMS in der Fingolimod-Gruppe häufiger zu Neoplasien insbesondere der Haut (8 Hautmalignome: 3 Melanome, 5 Basalzellkarzinome) verglichen mit der Interferon-Gruppe (1 Basalzellkarzinom).

Experimentelle In-vitro- und In-vivo-Studien vermuten auch eine Rolle in der Förderung der Neuroprotektion bzw. Remyelinisierung durch Fingolimod. Miron et al. zeigte in Kulturen eine Verlängerung der Fortsätze der Oligodendrozyten-Vorläuferzellen und reifen Oligodendrozyten sowie ein verlängertes Überleben [4, 5]. Oligodendrozyten bilden die Markscheiden des ZNS und sind für ihre Erhaltung wesentlich. In der chronischen, experimentellen autoimmunen Enzephalitis (EAE), einem Tiermodell für MS, reduzierte Fingolimod auch im chronischen Stadium der Erkrankung Entzündung und Entmarkung/Axonschäden signifikant. Neben den immunmodulierenden und -suppressiven Eigenschaften der Substanz wurden auch direkte Effekte auf Oligodendrozyten als zusätzlicher möglicher Wirkmechanismus dieser Studie diskutiert [6]. Das Konzept der Neuroprotektion und Reparatur in Kombination mit immunmodulierender Potenz ist insbesondere auch für das progrediente Stadium der Erkrankung von Interesse. Chronische Entzündung und chronische Axonschädigung hinter einer geschlossenen Blut-Hirn-Schranke (BHS) zeichnen dieses Stadium der Erkrankung aus [7, 8]. Eine Anforderung an eine in diesem Stadium wirksame Substanz ist somit die Fähigkeit der BHS-Gängigkeit. Aufgrund seiner lipophilen Eigenschaften kann Fingolimod die BHS passieren. Gegenwärtig wird in einer Phase-III-Studie über 3 Jahre (INFORMS) die Wirksamkeit von Fingolimod (0,5 mg und 1,25 mg) versus Placebo auf Verzögerung der Erkrankungsprogredienz bei Patienten mit primär progredienter MS untersucht. Ergebnisse dieser Studie dürfen frühestens Ende 2013 erwartet werden.

Teriflunomid

Ein weiteres, in Entwicklung befindliches, antiproliferativ auf T- und B-Zellen wirkendes Medikament zur Schubprophylaxe der MS ist Teriflunomid. Die Substanz ist der aktive Metabolit des in der Rheumatologie verwendeten Leflunomid. Aus dieser langjährigen Erfahrung ist das Nebenwirkungsprofil gut bekannt. Die Substanz gilt als relativ sicher hinsichtlich ihres Nebenwirkungsprofils. Gastrointestinale Symptome, Leberschädigung, Alopezie und opportunistische Infektionen können auftreten. Das Medikament ist potenziell teratogen. Teriflunomid hemmt nicht-kompetitiv und reversibel die Dihydroorotat-Dehydrogenase, ein Enzym zur *De-novo*-Synthese von Pyrimidin-Nukleotiden [9]. Neben im-

munsuppressiven Mechanismen wurden auch immunmodulierende Eigenschaften in vitro und in vivo identifiziert: Induktion antiinflammatorischer Zytokine, Hemmung von Zelladhäsion und Metalloproteinasen, Beeinflussung der Chemotaxis von Neutrophilen, Hemmung der Cyclooxygenase-2 und Hemmung der Antigenpräsentation [9]. In einer Phase-II-Studie zeigte sich beginnend 12 Wochen nach Therapieeinleitung eine Reduktion der Zahl der aktiven Läsionen in der MRT [10]. Gegenwärtig laufen Phase-III-Studien (2 unterschiedliche Dosierungen von Teriflunomid) mit klinischen Endpunkten zur Monotherapie sowie in Kombination mit Beta-Interferonen. Eine Zwischenauswertung (nach 6 Monaten) der Phase-III-Studie in Kombination mit Beta-Interferonen versus Beta-Interferon alleine ergab eine signifikante Reduktion der Gd⁺-T1-Läsionen in der Teriflunomid-Gruppe [11]. Infektionen, Leukopenie (23 %, 13,5 % vs. 4,9 % Placebo), Transaminasenanstieg und Alopezie (4 Fälle in der Verumgruppe) waren häufiger in der Teriflunomid-Gruppe und dosisabhängig.

Laquinimod und Dimethylfumarat

Zwei weitere, interessante, neue orale Immunmodulatoren sind Laquinimod und BG-12 (Dimethylfumarat). Beiden Substanzen gemeinsam ist die Kombination von immunmodulierenden Effekten mit möglichen neuroprotektiven Effekten. Hinweise auf neuroprotektive Wirkmechanismen basieren auf In-vitro-Studien und Studien in unterschiedlichen EAE-Modellen, dem Tiermodell der MS. Beide Substanzen gelten weiters als relativ sicher hinsichtlich ihres Nebenwirkungsprofils und sind nicht immun-suppressiv.

Dimethylfumarat

Fumarsäure-Ester sind seit 1994 für die Behandlung der Psoriasis zugelassen. Aus dieser langjährigen Erfahrung ist das als sehr günstig einzustufende Nebenwirkungsprofil gut bekannt. BG-12 (Dimethylfumarat) befindet sich derzeit in klinischer Erprobung in der schubförmigen MS. Der genaue Wirkmechanismus der Substanz ist noch nicht bekannt. Die Immunmodulation durch Induktion eines Th1/Th2-Shifts in Richtung antiinflammatorische Immunreaktion ist belegt [12]. Mehrere Studien im EAE-Tiermodell der MS lassen auch neuroprotektive Effekte der Substanz vermuten, in erster Linie via Aktivierung des Nrf2-Signalfades [12].

Eine Phase-IIb-Studie mit 4 Behandlungsarmen (3 unterschiedlich hohe Dosierungen von BG-12 versus Placebo) ergab eine signifikante Verringerung der neuen Gd⁺-Läsionen (69 %) in der BG-12-Hochdosisgruppe gegenüber der Placebogruppe. Auch ein Trend in Richtung Effekt auf die Schubrate (Reduktion um 32 %) war zu verzeichnen [13]. An Nebenwirkungen kamen Flush, gastrointestinale Probleme, Fatigue und Kopfschmerzen vor. Infektionen traten in der Behandlungsgruppe nicht häufiger als in der Placebogruppe auf. Eine Phase-III-Studie für 2 verschiedene Dosierungen von BG-12 versus Placebo in der schubförmigen MS (DEFINE) läuft derzeit. In einer weiteren Phase-III-Studie (CONFIRM) über 2 Jahre wird BG-12 auch im Vergleich zu einer etablierten Therapie zur Schubprophylaxe der MS (Copaxone®) untersucht.

Laquinimod

Laquinimod (Quinoline-3-Carboxamid) ist ein neuer synthetischer Immunmodulator, dessen antiinflammatorischer Wirkmechanismus noch nicht vollständig geklärt ist. Studien in unterschiedlichen Tiermodellen der MS zeigten eine Immunmodulation in Richtung antiinflammatorische Immunreaktion (Th1/Th2-Shift) sowie die Induktion des Th3-Zytokins TGF- β in der Peripherie sowie in den ZNS-Läsionen [14]. Weiters wurden im Tiermodell eine signifikante Reduktion von CD4+-Lymphozyten und Makrophageninfiltration in das ZNS gezeigt und neuroprotektive Eigenschaften als sehr wahrscheinlich angenommen [15]. Laquinimod ist nicht immunsuppressiv und BHS-gängig. Das Ausmaß der BHS-Gängigkeit wird derzeit am Tiermodell erforscht. Eine Phase-II- [16] und eine Phase-IIb-Studie [17] in der schubförmigen MS zeigte eine signifikante Verringerung der Krankheitsaktivität in der MRT (44 % bzw. 40,4 % Reduktion versus Placebo) mit unterschiedlichen Dosierungen von Laquinimod. In der Phase-IIb-Studie war auch ein Trend hinsichtlich eines Effekts auf die Schubrate zu verzeichnen (33 % Reduktion). An Nebenwirkungen kam ein dosisabhängiger reversibler Transaminasenanstieg vor, ein Fall von Budd-Chiari-Syndrom eignete sich in der Phase-IIb-Studie. Ein erhöhtes Infektrisiko war nicht zu verzeichnen. Laquinimod wird gegenwärtig in Phase-III-Studien in der schubförmigen MS untersucht: ALLEGRO (versus Placebo) und BRAVO (auch im Vergleich mit einer etablierten Beta-Interferon-Therapie).

■ Einsatz der neuen oralen immunmodulierenden und -suppressiven Substanzen in der MS-Therapie

Die etablierten „disease-modifying therapies“ (krankheitsmodifizierende Behandlungen [DMT]) der ersten Wahl (Beta-Interferone, Glatirameracetat) bei schubförmiger MS haben ein bekannt gutes Sicherheitsprofil mit praktisch keinem Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen bei belegter Langzeitwirksamkeit.

Wenn auch die erwartete Markteinführung neuer oraler Immunmodulatoren/-suppressiva einen von Patienten und Ärzten lange ersehnten Fortschritt darstellt, dürfen dennoch gewisse *Caveats* derzeit nicht außer Acht gelassen werden:

- Die neuen oralen Therapien können hinsichtlich Langzeitsicherheit noch nicht ausreichend beurteilt werden. Reaktivierung viraler Infekte und Neoplasien sind hier an erster Stelle der Sicherheitsrisiken anzuführen (Fingolimod, Cladribin). Sicherheitsregister auch nach Markteinführung, nach dem Vorbild des erfolgreich in Verwendung befindlichen Natalizumab-Registers der „Österreichischen Gesellschaft für Neurologie“, sind erforderlich zur Beurteilung der Langzeitsicherheit.
- Bei einigen der neuen oral verfügbaren DMTs sind die Wirkmechanismen in der Peripherie bzw. Effekte im ZNS noch unzureichend bekannt (z. B. bei Fingolimod), wodurch wiederum die Nutzen-Risiko-Einschätzung erschwert wird.

Eine sichere Einschätzung der neuen oralen Immunmodulatoren/-suppressiva hinsichtlich ihres Einsatzgebiets in der Stützertherapie der schubförmigen MS wird erst nach Abschluss

der Zulassungsverfahren auch in Europa bzw. Vorliegen der Daten von Langzeit-Sicherheitsregistern möglich sein.

Das Konzept der Neuroprotektion und Reparatur in Kombination mit antiinflammatorischer Potenz ist besonders auch für die progredienten Verläufe der MS von Interesse. Die Ursachen der Erkrankungsprogredienz sind derzeit weitgehend unklar. Rezente Studien legen den Schluss nahe, dass in den progredienten Stadien andere Mechanismen der Gewebeschädigung vorliegen dürften. Chronische Entzündung mit Mikroglia-Aktivierung und chronischer Axonschaden hinter einer geschlossenen BHS zeichnen dieses Stadium der Erkrankung aus [7, 8]. Eine Anforderung an eine in diesem Stadium wirksame Substanz ist somit die Fähigkeit der BHS-Gängigkeit. Einige der neuen oralen Immunmodulatoren, für die auch regenerative Eigenschaften diskutiert werden, können die BHS passieren. Darüber hinaus müssen jedoch auch therapeutisch relevante Konzentrationen dieser Substanzen ins ZNS gelangen. In welchem Ausmaß die neuen oralen DMTs mit möglicher regenerativer Potenz ins ZNS gelangen, ist derzeit noch Gegenstand der experimentellen Forschung. Bislang existiert keine Therapie mit belegter Wirksamkeit bei primär progredienter MS. Mit Spannung dürfen daher die Ergebnisse der Phase-III-Studie INFORMS („Fingolimod versus Placebo bei Patienten mit primär progredienter MS“) erwartet werden.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren haben keinerlei Interessenkonflikte offenzulegen. MKS erklärt, Aufwandsentschädigungen für Vorträge bei wissenschaftlichen Veranstaltungen von folgenden Firmen erhalten zu haben: MerckSerono, BiogenIdec, Sanofi Aventis, BayerSchering, Novartis. MKS erhielt Forschungssubventionen von BiogenIdec für ein unabhängiges Projekt aus dem Bereich der Grundlagenforschung der MS. Die Autoren erhielten keine Bezahlung für die Erstellung obiger Zusammenfassung oder anderer Publikationen, und keine Herstellerfirma war an der Abfassung obiger Übersicht in irgendeiner Form involviert.

■ Relevanz für die Praxis

- MS-Patienten und behandelnde Ärzte warten schon sehr lange auf die Entwicklung wirksamer und gut verträglicher oraler Immunmodulatoren bzw. -suppressiva, welche die Lebensqualität der Betroffenen und die Therapieadhärenz entscheidend verbessern würden. Eine Reihe neuer, oral verabreichter Substanzen für die Intervallbehandlung der schubförmigen MS befindet sich derzeit in unterschiedlichen Stadien der klinischen Entwicklung.
- Am weitesten fortgeschritten in der klinischen Entwicklung sind die oralen MS-Substanzen Cladribin und Fingolimod. Die Zulassung für die schubförmige MS könnte noch im Herbst 2010 erfolgen (Fingolimod in den USA, Cladribin in der EU).
- Die Wirkmechanismen der neuen oralen MS-Substanzen sind sehr unterschiedlich und bei einigen der neuen oralen Substanzen noch unzureichend bekannt.

- Bei einigen der neuen oralen MS-Therapien (Fingolimod, Laquinimod, Dimethylfumarat) liegen neben immunmodulierenden/immunsuppressiven Wirkmechanismen auch experimentelle Hinweise für neuroprotektive und regenerative Effekte vor, die noch weiterer Bestätigung bedürfen.
- Diese neuen oralen Substanzen mit vermuteter neuroprotektiver Potenz sind insbesondere auch für die progredienten Verläufe der MS von Interesse, zumal einige dieser Substanzen auch die geschlossene BHS zu überwinden vermögen (Fingolimod, Laquinimod). Bislang existiert keine Therapie mit belegter Wirksamkeit bei primär progredienter MS. Mit Spannung werden daher die Ergebnisse der Fingolimod-Phase-III-Studie in der primär progredienten MS erwartet.
- Die neuen oralen Therapien können hinsichtlich Langzeitsicherheit noch nicht ausreichend beurteilt werden. Dies trifft auch auf die beiden Substanzen zu, die wahrscheinlich als erste für die schubförmige MS zugelassen werden (Cladribin, Fingolimod). Reaktivierung viraler Infekte und Neoplasien sind hier an erster Stelle der Sicherheitsrisiken anzuführen.
- Eine sichere Einschätzung der neuen oralen Immunmodulatoren/-suppressiva hinsichtlich ihres Einsatzgebiets in der Stufentherapie der schubförmigen MS wird erst nach Abschluss der Zulassungsverfahren und dem Vorliegen der Daten von Langzeit-Sicherheitsregistern möglich sein.

mod (FTY720) enhances remyelination following demyelination of organotypic cerebellar slices. *Am J Pathol* 2010; 176: 2682–94.

6. Foster CA, Mechtcheriakova D, Storch MK, Balatoni B, Howard LM, Bornancin F, Wlachos A, Sobanov J, Kinnunen A, Baumruker T. FTY720 rescue therapy in the dark agouti rat model of experimental autoimmune encephalomyelitis: expression of central nervous system genes and reversal of blood-brain-barrier damage. *Brain Pathol* 2009; 19: 254–66.

7. Kutzelnigg A, Lucchinetti C, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M, Schmidbauer M, Parisi J, Lassmann H. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 2005; 128: 2705–12.

8. Lassmann H. Mechanisms of inflammation induced tissue injury in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2008; 274: 45–7.

9. Tallantyre E, Evangelou N, Constantinescu CS. Spotlight on teriflunomide. *Int MS J* 2008; 15: 62–8.

10. O'Connor PW, Li D, Freedman MS, Bar-Or A, Rice GP, Confavreux C, Paty DW, Stewart JA, Scheyer R; Teriflunomide Multiple Sclerosis Trial Group; University of British Columbia MS/MRI Research Group. A phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology* 2006; 66: 894–900.

11. Freedman MS, Wolinsky JS, Byrnes WJ, Confavreux C, Comi G, Frangin G, Kappos L, Olsson T, Miller A, O'Connor PW for the Teriflunomide Multiple Sclerosis Trial Group. Oral teriflunomide or placebo added to interferon beta for 6 months in patients with relapsing remitting multiple sclerosis: safety and efficacy results. *Mult Scler* 2009; 15 (Suppl 2): 277.

12. Lee DH, Linker RA, Gold R. Spotlight on fumarates. *Int MS J* 2008; 15: 12–8.

13. Kappos L, Gold R, Miller DH, Macmanus DG, Havrdova E, Limmroth V, Polman CH, Schmierer K, Youssry TA, Yang M, Eraksoy M, Meluzinova E, Rektor I, Dawson KT, Sandrock AW, O'Neill GN; BG-12 Phase IIb Study Investigators. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet* 2008; 372: 1463–72.

14. Yang JS, Xu LY, Xiao BG, Hedlund G, Link H. Laquinimod (ABR-215062) suppresses the development of experimental autoimmune encephalomyelitis, modulates the Th1/Th2 balance and induces the Th3 cytokine TGF-beta in Lewis rats. *J Neuroimmunol* 2004; 156: 3–9.

15. Wegner C, Stadelmann C, Brück W. Reduced inflammation, demyelination and axonal damage after therapeutic laquinimod treatment in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Mult Scler* 2009; 15 (Suppl 2): 127.

16. Polman C, Barkhof F, Sandberg-Wollheim M, Linde A, Nordle O, Nederman T, Laquinimod in Relapsing MS Study Group. Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS. *Neurology* 2005; 64: 987–91.

17. Comi G, Pulizzi A, Rovaris M, Abramsky O, Arbizu T, Boiko A, Gold R, Havrdova E, Komoly S, Selmaj K, Sharrack B, Filippi M; LAQ/5062 Study Group. Effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet* 2008; 371: 2085–92.

Literatur:

1. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, Vermersch P, Chang P, Hamlett A, Musch B, Greenberg SJ; CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 416–26.

2. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P; FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387–401.

3. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, de Vera A, Jin J, Stites T, Wu S, Aradhye S, Kappos L; TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 402–15.

4. Miron VE, Jung CG, Kim HJ, Kennedy TE, Soliven B, Antel JP. FTY720 modulates human oligodendrocyte progenitor process extension and survival. *Ann Neurol* 2008; 63: 61–71.

5. Miron VE, Ludwin SK, Darlington PJ, Jarjour AA, Soliven B, Kennedy TE, Antel JP. Fingoli-

Ao. Univ.-Prof. Dr. Maria K. Storch

Medizinstudium an der Universität Wien. Facharztausbildung Neurobiologie und neuroimmunologische Forschungstätigkeit am Klinischen Institut für Neurologie der Universität Wien. Facharztausbildung Neurologie und Psychiatrie an der Medizinischen Universität Graz. 2001 Habilitation im Fach Neurologie. Leiterin des Neuroimmunologischen Forschungslabors, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz.

Klinische und wissenschaftliche Schwerpunkte: Neuroimmunologische ZNS-Erkrankungen.



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](#)