

SCHUBFÖRMIGE MULTIPLE SKLEROSE

PATHOGENETISCHE MECHANISMEN UND IMMUNOLOGISCHE BEHANDLUNGSOPTIONEN

Prof. Dr. med. Martin S. Weber

Institut für Neuropathologie, Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Göttingen

PD Dr. med. Antonios Bayas

Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie, Universitätsklinikum Augsburg

VNR: 2760909010384430011 | Gültigkeit: 04.05.2020 – 31.12.2020

1. EINLEITUNG

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische, demyelinisierende und inflammatorische Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), an der weltweit mehr als 2,2 Millionen Menschen leiden. Seit 1990 wurde eine Zunahme der MS-Prävalenz um 10 % verzeichnet [Wallin et al. 2019]. In westlichen Ländern ist die Prävalenz besonders hoch, so gibt es in Deutschland mehr als 220.000 MS-Patienten, was einer Prävalenz von 0,3 % entspricht [Holstiege et al. 2017]. Zudem hat in den letzten Jahrzehnten der Anteil erkrankter Frauen deutlich zugenommen, Frauen sind etwa dreimal so häufig betroffen wie Männer [Filippi et al. 2018]. Die schubförmig-remittierende MS (*relapsing-remitting MS*, RRMS) ist zu Beginn die häufigste Form der Erkrankung und betrifft ca. 85 – 90 % der Patienten [Sospedra, Martin 2016]. Das typische Erkrankungsalter der RRMS liegt zwischen 20 und 35 Jahren [Filippi et al. 2018]. Ein Großteil der unbehandelten Patienten (bis zu 80 %) entwickelt im Zeitraum von zwei Jahrzehnten einen sekundär-progredienten Verlauf (SPMS) [Dendrou et al. 2015, Weinshenker et al. 1989]. Der Übergang von der RRMS in die SPMS erfolgt in der Regel schleichend und bleibt daher zunächst oft unbemerkt. Die zugrunde liegenden pathogenetischen Mechanismen laufen von Beginn an parallel ab, doch

steht bei der RRMS eine peripher induzierte Entzündung im Vordergrund, während die SPMS durch eine ZNS-intrinsisch fortschreitende Entzündung charakterisiert ist. Die resultierenden neurologischen Schädigungen können insbesondere zu Beginn der Erkrankung aufgrund der Plastizitätsreserve des Gehirns funktionell kompensiert werden [Straudi, Basaglia 2017], sodass Alltagskompetenzen zunächst erhalten bleiben und die Schädigungen häufig nicht direkt wahrgenommen werden. Eine rechtzeitige und adäquate prophylaktische Therapie ist daher von besonderer Bedeutung. Für die Reduktion bzw. Verhinderung von Schüben, welche die Erkrankung im Stadium der RRMS vorantreiben, sind mittlerweile zahlreiche krankheitsmodifizierende Therapien (*disease modifying therapies*, DMT) verfügbar, die sich zum Teil durch ihre spezifischen immunologischen Wirkmechanismen auszeichnen.

Ziel der vorliegenden CME ist es, einen Überblick über die Schubpathologie zu geben und dabei insbesondere die immunologischen Hintergründe der Erkrankung und der Wirkmechanismen von verfügbaren DMT hervorzuheben.

2. KLINISCHES BILD UND PATHOLOGIE

Hauptmerkmal der RRMS ist das wiederkehrende Auftreten von Schüben. Diese sind durch neurologische Symptome ohne begleitende Infektzeichen über eine Dauer von mehr als 24 Stunden mit vollständiger oder partieller Rückbildung gekennzeichnet [Filippi et al. 2018]. Zu den vielfältigen Symptomen zählen sensible und motorische Defizite, Hirnnervenstörungen mit u. a. Optikusneuritis, Koordinationsstörungen, Fatigue, urogenitale Störungen sowie kognitive Einschränkungen. Bei 43 % der Patienten stellen **sensible Defizite** die ersten klinischen Zeichen der MS dar [Filippi et al. 2018]. Dazu gehören unter anderem Parästhesien, ein reduziertes Schmerz- und Berührungsempfinden sowie das Lhermitte-Zeichen. **Motorische Defizite** wie Pyramidenbahnzeichen, Paresen sowie eine Spastik, Schluckbeschwerden, Störungen der Augenbewegungen, eine Ataxie und Gangstörungen treten bei 30 – 40 % der MS-Patienten als erste Symptome auf [Filippi et al. 2018]. Eine **Optikusneuritis** kann sich durch vollständigen oder partiellen Visusverlust eines Auges, zentrales Skotom (Gesichtsfeldausfall) oder Dyschromatopsie (Farbsinnstörung) äußern und ist bei 25 % der Patienten das erste neurologische Symptom. Im gesamten Krankheitsverlauf sind bis zu 70 % der MS-Patienten von einer Optikusneuritis betroffen [Filippi et al. 2018]. Fast alle Patienten leiden zudem unter einer **Fatigue**, die die Lebensqualität bereits während der frühen Krankheitsphase beeinträchtigen kann [Nourbakhsh et al. 2016]. Zu den **urogenitalen bzw. vegetativen Störungen** zählen unter anderem ein häufiger sowie imperativer Harndrang, Inkontinenz, unvollständige Blasenentleerung sowie Konstipation. Zudem leiden bis zu 80 % der Männer und 70 % der Frauen unter MS-bedingter sexueller Dysfunktion [Gelfand 2014]. **Kognitive Einschränkungen** äußern sich vor allem durch eine Verschlechterung der Informationsverarbeitung, Konzentration und des episodischen Gedächtnisses. Sie sind bei Patienten mit SPMS stärker ausgeprägt, können jedoch bereits im Stadium der RRMS auftreten [Filippi et al. 2018].

Der schubförmige Verlauf der MS ist insbesondere durch aktive demyelinisierende Läsionen im ZNS charakterisiert. Dabei handelt es sich um hyperzelluläre, demyelinisierte Läsionen, die eine starke Infiltration von Entzündungszellen wie Lymphozyten und Makrophagen sowie aktivierter Mikroglia aufweisen. Histologische Färbungen zeigen, dass Makrophagen Abbauprodukte des Myelins enthalten, was eine aktive Demyelinisierung indiziert [Popescu et al. 2013]. Insgesamt weisen aktive Läsionen dennoch eine große pathologische Heterogenität zwischen individuellen Patienten auf und werden nach Lucchinetti et al. in die vier Subtypen „*Pattern I – IV*“ klassifiziert. Diese Einteilung basiert auf dem Verlust von Myelin-Protein, der Geografie und Ausdehnung der Läsionen, der Zerstörung von Oligodendrozyten und der Aktivierung des Komplementsystems [Lucchinetti et al. 2000].

Läsionen treten bei der RRMS vor allem in der weißen Substanz auf, doch mittlerweile ist auch das Vorkommen von Läsionen in der grauen Substanz, wie im Kortex, gut bekannt. Auch eine diffuse Entzündung der normal erscheinenden weißen Substanz (*normal appearing white matter*, NAWM) ist bereits im Stadium der RRMS möglich, kommt jedoch verstärkt im sekundär-progredienten Verlauf vor [Filippi et al. 2018, Kutzelnigg et al. 2005]. Diffuse Mikroläsionen sind mit der klassischen Magnetresonanztomografie (MRT) derzeit nicht darstellbar, sie können jedoch T2-Läsionen vergrößern bzw. zur Hirnatrophie beitragen und somit zu Veränderungen im MRT-Bild führen. Dies unterstreicht die Notwendigkeit eines rechtzeitigen Therapiebeginns.

3. PATHOGENETISCHE MECHANISMEN

Die Pathogenese der RRMS ist durch eine zentrale Rolle des erworbenen Immunsystems charakterisiert und unterscheidet sich damit von der ZNS-intrinsischen Entzündung unter primärer Beteiligung des angeborenen Immunsystems, die bei der SPMS im Vordergrund steht.

3.1. WICHTIGE ZELLTYPEN IM DETAIL

Als zelluläre Vertreter der erworbenen Immunität wird den B- und T-Lymphozyten bei der RRMS eine wichtige Funktion zugeschrieben. Derzeitige Modelle zum pathogenetischen Mechanismus gehen von der Beteiligung autoreaktiver Lymphozyten aus, obwohl bisher kein entsprechendes Autoantigen mit Sicherheit bestimmt werden konnte.

Die Effektorfunktionen der aus dem Knochenmark stammenden B-Zellen im Rahmen der MS-Pathogenese sind vielfältig. Nach erfolgter Aktivierung differenzieren B-Zellen in Antikörper-produzierende Plasmazellen. Die Bindung der Antikörper an ihr entsprechendes Antigen führt u. a. zur Aktivierung von Phagozyten und dem Komplementsystem [Murphy 2011]. Beides trägt vermutlich zur Demyelinisierung bei der RRMS bei. Zwar wurden bei MS-Patienten bereits Autoantikörper gegen verschiedene ZNS-Antigene wie das Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein, das basische Myelin-Protein sowie das Proteolipid-Protein nachgewiesen, doch deren tatsächliche Bedeutung für die Krankheitsentstehung bzw. den Krankheitsverlauf ist bislang noch unklar [von Büdingen et al. 2011]. B-Lymphozyten können darüber hinaus sowohl direkt, als Antigen-präsentierende Zellen, als auch indirekt, durch die Sekretion proinflammatorischer Botenstoffe, (autoreaktive) T-Zellen aktivieren und so zum pathogenetischen Mechanismus der RRMS beitragen [Bar-Or et al. 2010, Harp et al. 2010]. Die Aktivierung ist ein zentraler Vorgang für die pathogene Funktion. Studiendaten zeigen, dass die Depletion aktivierter B-Zellen zu einer Inhibition des proinflammatorischen Mechanismus führt, eine

Depletion nicht-aktivierter B-Zellen jedoch die positive regulatorische Funktion dieser Zellen (Regulation von T-Zellen und anderen Antigen-präsentierenden Zellen) unterbindet [Weber et al. 2010].

Die aus dem Thymus stammenden T-Zellen werden entsprechend ihrer Expression des Oberflächenantigens *Cluster of Differentiation* (CD) in zytotoxische CD8+ T-Zellen und CD4+ T-Helfer(TH)-Zellen klassifiziert. Letztere differenzieren darüber hinaus in die funktionell unterschiedlichen Subtypen TH1-, TH2- und TH17-Zellen sowie regulatorische T(Treg)-Zellen [Murphy 2011]. Für die RRMS ist eine Beteiligung proinflammatorischer TH1- und TH17-Zellen charakteristisch. Diese sekretieren Zytokine wie Interleukin(IL)-2, IL-17, Interferon(IFN)- γ und Tumornekrosefaktor- α und aktivieren Zellen des angeborenen Immunsystems, z. B. Makrophagen und Mikroglia [Filippi et al. 2018]. Eine von TH2-Zellen dominierte Immunantwort gilt im Zusammenhang mit der RRMS hingegen als vorteilhaft und ist somit häufig Teil des Wirkprinzips von DMT. Zytotoxische CD8+ T-Zellen können wiederum durch die Sekretion von Perforin und Granzymen, die Sekretion von Zytokinen, die Rezeptor-vermittelte Apoptose sowie die direkte axonale Transsektion auf unterschiedliche Weise zur Schädigung von Axonen beitragen [Meuth et al. 2009, Wu, Alvarez 2011]. Auch die Beteiligung von T-Lymphozyten am pathogenetischen Mechanismus der RRMS wird durch die Wirksamkeit von Substanzen gestützt, die T- und B-Zellen depletieren bzw. deren Migration einschränken (s. Kapitel 5).

3.2. DER ENTZÜNDLICHE PROZESS IM DETAIL

Während normalerweise Toleranzmechanismen die Aktivierung von Lymphozyten gegen körpereigene Antigene verhindern, scheinen T- und B-Zellen diesen Mechanismen bei der RRMS zu entgehen. Dabei ist insbesondere das immunregulatorische Gleichgewicht der peripheren Toleranz gestört, welches normalerweise

durch Prozesse wie Suppression durch Treg-Zellen, Anergie und Deletion die Aktivierung autoreaktiver Lymphozyten in den sekundären Lymphorganen verhindert. Diese Störung wird nach aktuellem Stand auf dysfunktionelle Treg-Zellen oder eine Resistenz der Lymphozyten gegen die Toleranzinduktion zurückgeführt [Dendrou et al. 2015, Filippi et al. 2018]. In der Folge kommt es zu einer Aktivierung der autoreaktiven Lymphozyten in der Peripherie (Abbildung 1). Zu den zugrunde liegenden Aktivierungsmechanismen werden verschiedene Hypothesen diskutiert [Dendrou et al. 2015]: Zum einen könnten freigesetzte Antigene aus dem ZNS oder die Präsentation neuer Autoantigene eine Aktivierung von Zellen mit den entsprechenden Antigen-Rezeptoren herbeiführen. Zum anderen wäre eine sogenannte *Bystander*-Aktivierung denkbar, bei der

im Zuge einer Immunreaktion auf ein Fremdantigen unspezifisch auch autoreaktive Zellen aktiviert werden. Weiterhin könnte das sogenannte molekulare Mimikry zur Aktivierung autoreaktiver Lymphozyten führen, indem der normalerweise hochspezifische Antigen-Rezeptor der Lymphozyten neben einem pathogenen Antigen auch ein strukturell sehr ähnliches körpereigenes Antigen bindet. Den aktivierten Immunzellen wird schließlich durch die Expression von Adhäsionsmolekülen, Chemokinen und Matrix-Metalloproteinasen die Transmigration der Blut-Hirn-Schranke ermöglicht. Im ZNS erfolgen die Reaktivierung und Differenzierung der Lymphozyten, die sowohl durch direkte als auch indirekte Effekte in einer Demyelinisierung und neuronalen Schädigung resultieren (Abbildung 1) [Filippi et al. 2018, Lazibat et al. 2018].

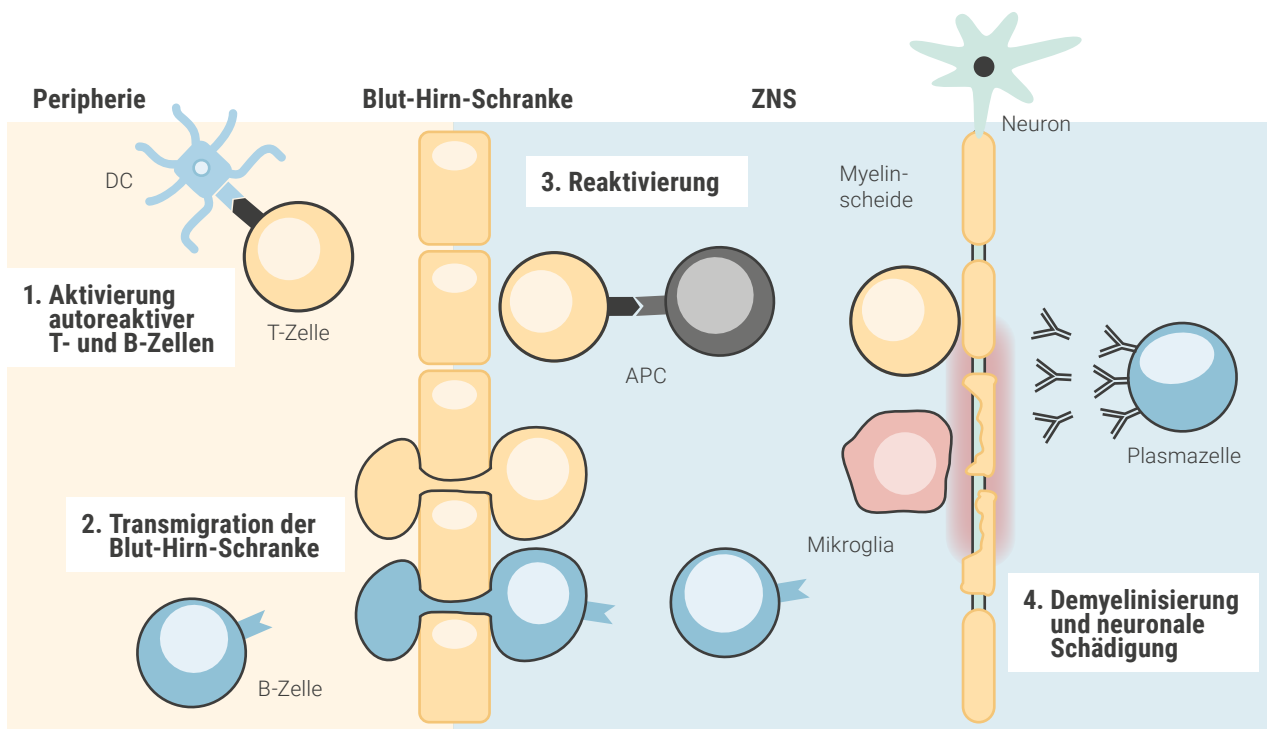


Abb. 1: Modell für den pathogenetischen Mechanismus der schubförmig-remittierenden MS; modifiziert nach [Bar-Or et al. 2014]. APC: Antigen-präsentierende Zelle; DC: dendritische Zelle; ZNS: zentrales Nervensystem.

4. THERAPIEN FÜR DIE MILDE/MODERATE RRMS

Zur Therapie der schubförmig verlaufenden MS steht eine Vielzahl an Wirkstoffen zur Verfügung, die sich durch einen breiten oder spezifischen immunologischen Wirkmechanismus auszeichnen. Das Stufenschema zu DMT der RRMS unterscheidet dabei zwischen milden/moderaten und (hoch) aktiven Verlaufsformen [DGN 2014]. Im folgenden Abschnitt werden die bekannten immunologischen Wirkmechanismen sowie die wichtigsten Studien zur Wirksamkeit der verschiedenen Substanzen zusammengefasst.

4.1. GLATIRAMERACETAT

Bei diesem Wirkstoff handelt es sich um eine Mischung aus synthetischen Polypeptiden aus den Aminosäuren Glutamat, Lysin, Alanin und Tyrosin. Die Verabreichung erfolgt subkutan (s. c.) einmal täglich mit einer Dosis von 20 mg oder dreimal wöchentlich mit einer Dosis von 40 mg.

Glatirameracetat beeinflusst das Immunsystem auf verschiedenen Ebenen und besitzt damit ein breites immunologisches Wirkspektrum. So erfolgt z. B. eine Verschiebung des Zytokinprofils weg von einem proinflammatorischen, TH1-geprägten und hin zu einem antiinflammatorischen, TH2-geprägten Phänotyp. Gleichzeitig wurde eine Suppression von TH17-Zellen sowie eine Expansion von Treg-Zellen beobachtet [Aharoni 2013, Weber et al. 2007]. Darüber hinaus hemmt Glatirameracetat die Reaktivität Antigen-präsentierender Zellen in der Peripherie und inhibiert die Aktivierung von autoreaktiven T-Zellen [Aharoni 2013, Weber et al. 2004, Weber et al. 2007].

Die Wirksamkeit von Glatirameracetat wurde zunächst für die tägliche Dosis von 20 mg gezeigt. Am Ende der zweijährigen, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie, die 251 Patienten mit RRMS einschloss, wurde eine 29%ige Reduktion der Schubrate erreicht (Glatirameracetat: 1,19 vs. Placebo: 1,68). Zudem wiesen signifikant mehr

Patienten unter Glatirameracetat eine Verbesserung des *Expanded Disability Status Scale* (EDSS)-Wertes auf [Johnson et al. 1995]. Patienten unter Glatirameracetat zeigten während der 24-monatigen Beobachtungszeit seltener eine Verschlechterung beziehungsweise häufiger eine Verbesserung um wenigstens einen Punkt auf der EDSS-Skala. Diese Besserung war allerdings als „bestätigte“ Änderung (nach 90 Tagen) nicht signifikant. Die positiven Effekte konnten auch im dritten Behandlungsjahr (Therapiefortführung 5,2 Monate in der Glatirameracetat-, 5,9 Monate in der Placebo-Gruppe) beobachtet werden, die bestätigte Behinderungsprogression war zwischen den Behandlungsgruppen jedoch erneut nicht signifikant unterschiedlich, auch wenn sich ein positiver Trend zugunsten der Glatirameracetat-behandelten Patienten zeigte [Johnson et al. 1998].

Wie eine Studie mit 239 Patienten demonstrierte, reduziert der Polypeptid-Wirkstoff darüber hinaus auch die MRT-Aktivität. So verringerte sich u. a. die Anzahl der Kontrastmittel-anreichernden Läsionen gegenüber Placebo signifikant [Comi et al. 2001]. Mittlerweile wurde die Langzeitwirksamkeit über eine Therapiedauer von bis zu 15 Jahren untersucht und eine anhaltende Abnahme der Schubrate sowie eine geringe Krankheitsprogression bestätigt [Ford et al. 2010]. Wie bei anderen Langzeitbeobachtungen müssen auch die in dieser Studie erhobenen Daten mit Vorsicht interpretiert werden, unter anderem aufgrund der Tatsache, dass die weiterbehandelten Patienten möglicherweise ein ausgesprochen gutes Ansprechen auf die Therapie gezeigt haben und dass es keine Kontrollgruppe gab.

Die Wirksamkeit des höher dosierten Regimes wurde in der randomisierten, doppelblinden GALA-Studie im Vergleich zu Placebo gezeigt [Khan et al. 2013]. Indirekte Vergleiche beider Glatirameracetat-Dosierungen deuten auf eine ähnliche Wirksamkeit hin. Die dreimal wöchentliche Gabe reduzierte laut der randomisierten Phase-IIIb-Studie GLACIER jedoch das Risiko für Reaktionen an der Injektionsstelle um 50 % und erreichte eine höhere Zufriedenheit der Patienten [Wolinsky et al. 2015].

4.2. INTERFERON- β

Der zelluläre Botenstoff IFN- β , der natürlicherweise bei der antiviralen Immunabwehr eine Rolle spielt, wird rekombinant hergestellt und je nach verwendetem Verfahren als IFN- β -1a (eukaryotisches Expressionssystem) bzw. IFN- β -1b (prokaryotisches Expressionssystem) bezeichnet. Je nach Produkt wird IFN- β -1a einmal pro Woche intramuskulär (30 μ g) oder dreimal pro Woche s. c. (22 bzw. 44 μ g) appliziert. Das mit einer längeren Halbwertszeit versehene Polyethylenglykol(PEG)-modifizierte IFN- β -1a muss hingegen nur alle zwei Wochen in einer Dosierung von 125 μ g s. c. injiziert werden. Die Gabe von IFN- β -1b erfolgt jeden zweiten Tag mit 250 μ g s. c..

Zu den bekannten immunologischen Effekten von IFN- β im Rahmen der MS-Therapie zählt ebenfalls die Induktion des TH2-Phänotyps und die Reduktion proinflammatorischer Zytokine. Des Weiteren hemmt der Wirkstoff die Migration von Entzündungszellen über die Blut-Hirn-Schranke [Kieseier 2011]. Daneben wurde auch eine Reduktion der Aktivierung und Proliferation von Lymphozyten beschrieben [Zhang et al. 2002]. Insgesamt weist damit auch IFN- β ein breites immunologisches Wirkspektrum auf.

Bereits in den 1990er Jahren wurde die Wirksamkeit von IFN- β zur Behandlung der RRMS nachgewiesen. Eine randomisierte, kontrollierte Studie mit 372 Patienten zeigte nach einer medianen Studiendauer von vier Jahren einen anhaltenden positiven Effekt von IFN- β -1b auf die Schubrate und die MRT-Aktivität im Vergleich zu Placebo [IFNB MS Study Group and University of BC MS/MRI Analysis Group 1995]. Auch IFN- β -1a senkte in der zweijährigen PRISMS-Studie, die 560 RRMS-Patienten einschloss, in beiden untersuchten Dosierungen die jährliche Schubrate gegenüber Placebo (22 μ g IFN- β : 1,82; 44 μ g IFN- β : 1,73; Placebo 2,56) und erreichte eine Risikoreduktion um 27 % bzw. 33 %. Darüber hinaus verbesserten sich zahlreiche weitere Parameter wie die Zeit bis zum ersten Schub, der Anteil schubfreier Patienten und die Anzahl aktiver Läsionen [PRISMS Study Group 1998]. Die Wirksamkeit von PEG-IFN- β -1a, das aufgrund seiner

Modifikation eine verlängerte Halbwertszeit besitzt und daher seltener appliziert werden muss, wurde deutlich später in der zweijährigen, doppelblinden Phase-III-Studie ADVANCE demonstriert. Die adjustierte jährliche Schubrate betrug 0,397 in der Placebo-Gruppe und 0,256 in der PEG-IFN- β -1a-Gruppe. Zudem zeigte sich ein positiver Effekt auf die Behinderungsprogression [Calabresi et al. 2014a].

4.3. DIMETHYLFUMARAT

Der Wirkstoff Dimethylfumarat (DMF) ist ein Derivat der Fumarsäure und wird zweimal täglich oral verabreicht. Dabei wird die Dosis bis zum Erreichen von 240 mg langsam erhöht.

Eine wichtige Rolle für die antiinflammatorische und neuroprotektive Wirkung von DMF kommt der Modifikation bestimmter Aminosäuren zu, wodurch die Funktion verschiedener Proteine beeinflusst wird. Auf diesem Wege hebt DMF beispielsweise die natürliche Hemmung des Transkriptionsfaktors *Nuclear factor erythroid-derived 2 related factor 2* (Nrf2) auf, der eine wichtige Funktion für den Erhalt der zellulären Redox-Homöostase spielt. Daraufhin werden u. a. in Neuronen, Gliazellen und Immunzellen antioxidative und antiinflammatorische Signalwege initiiert [Yadav et al. 2019]. Zudem führt DMF durch die Modifikation des Enzyms Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase (GAPDH) zur Hemmung der aeroben Glykolyse von Lymphozyten. Hiervon sind insbesondere TH1- und TH17-Zellen betroffen, da das Überleben, die Differenzierung und die Effektorfunktionen dieser Zelltypen besonders von der aeroben Glykolyse abhängig sind [Kornberg et al. 2018]. Insgesamt induziert damit auch DMF über einen breiten immunologischen Wirkmechanismus einen TH2-Phänotyp, der von antiinflammatorischen TH2-Zellen geprägt ist.

Zwei randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studien demonstrierten die Wirksamkeit von DMF und führten zur Zulassung des Wirkstoffs für die Therapie der RRMS. Primärer Endpunkt der Studie von Gold et al. war der Anteil an Patienten mit einem

Schubereignis innerhalb der zweijährigen Studiendauer. Dieser war mit 27 % in der DMF-Gruppe signifikant geringer als in der Placebo-Gruppe (46 %). Die jährliche Schubrate über eine Dauer von zwei Jahren stellte den primären Endpunkt der Studie von Fox et al. dar und war bei Patienten unter DMF signifikant geringer als unter Placebo (0,22 vs. 0,40). In beiden Studien wurde zudem eine Reduktion der MRT-Aktivität und Behinderungsprogression durch die DMF-Therapie erreicht [Fox et al. 2012, Gold et al. 2012].

4.4. TERIFLUNOMID

Teriflunomid ist ein selektiver und reversibler Inhibitor der mitochondrialen Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHODH) und wird einmal täglich in einer Dosierung von 14 mg oral verabreicht.

Der immunologische Wirkmechanismus basiert auf der spezifischen Inhibition der DHODH und der daraus resultierenden Hemmung der *De-novo*-Pyrimidin-Synthese. Fehlen die Pyrimidin-Bausteine für

die DNA-Replikation, so wird der Zellzyklus unterbrochen. Da die Expression der DHODH insbesondere bei aktivierten Lymphozyten für deren schnelle Proliferation erhöht ist, wirkt Teriflunomid in erster Linie auf T- und B-Zellen. Langsam proliferierende Zellen können hingegen ausreichend über alternative Wege mit Pyrimidinen versorgt werden [Bar-Or et al. 2014].

Die Wirksamkeit von Teriflunomid wurde zunächst in der randomisierten Phase-III-Studie TEMSO gezeigt, die 1.088 MS-Patienten einschloss. Die Verum-Gruppe wies eine signifikant geringere jährliche Schubrate auf als die Placebo-Gruppe (0,37 vs. 0,54), sodass sich eine relative Risikoreduktion von 31 % ergab. Auch der Anteil an Patienten mit bestätigter Behinderungsprogression war unter Teriflunomid signifikant niedriger als unter Placebo (20,2 % vs. 27,3 %) [O'Connor et al. 2011]. Darüber hinaus wirkte sich Teriflunomid positiv auf verschiedene Parameter der MRT-Aktivität aus [Wolinsky et al. 2013]. Die nach der Zulassung durchgeführte Phase-III-Studie TOWER bestätigte die Wirksamkeit von Teriflunomid bei RRMS-Patienten [Confavreux et al. 2014].

5. THERAPIEN DER (HOCH)AKTIVEN VERLAUFSFORM

Die Fortschritte in der Entschlüsselung pathogenetischer Mechanismen der RRMS haben die Entwicklung von Wirkstoffen ermöglicht, die gezielt in beteiligte immunologische Prozesse eingreifen. Die meisten Therapien der (hoch)aktiven RRMS sind durch einen solchen spezifischen immunologischen Wirkmechanismus gekennzeichnet.

5.1. FINGOLIMOD

Bei diesem Wirkstoff handelt es sich um einen Liganden am Sphingosin-1-Phosphat(S1P)-Rezeptor (Rezeptor-Subtypen 1, 2, 3 und 5), der einmal täglich in einer Dosierung von 0,5 mg (bei der pädiatrischen MS und Körpergewicht \leq 40 kg: 0,25 mg) oral eingenommen wird.

Der S1P-Rezeptor wird auf T- und B-Lymphozyten exprimiert und ist für die Emigration dieser Zellen aus dem Lymphknoten essenziell, da die Lymphozyten einem S1P-Gradienten folgen (Abbildung 2; Seite 8). Die Bindung von Fingolimod an den S1P-Rezeptor induziert dessen Internalisierung und Degradation, verhindert so die Emigration von T- und B-Zellen aus den Lymphknoten und reduziert folglich die Anzahl peripherer Lymphozyten [Mehling et al. 2011]. Im Mausmodell wurde zudem eine Reduktion Myelin-Antigen-spezifischer TH1- und TH17-Zellen im ZNS nachgewiesen [Chiba et al. 2011]. Damit weist Fingolimod einen spezifischen immunologischen Wirkmechanismus auf.

Für den Wirksamkeitsnachweis von Fingolimod sind insbesondere die drei Phase-III-Studien FREEDOMS, FREEDOMS II und TRANSFORMS relevant. Beide FREEDOMS-Studien verglichen Fingolimod mit Placebo und zeigten in der Fingolimod-Gruppe eine signifikant geringere jährliche Schubrate als in der Placebo-Gruppe (0,18 bzw. 0,21 vs. 0,40) und einen gegenüber Placebo reduzierten Hirnvolumenverlust [Calabresi et al. 2014b, Kappos et al. 2010].

Während Fingolimod in der FREEDOMS-I-Studie zudem das Risiko der Behinderungsprogression reduzierte [Kappos et al. 2010], konnte dies in der FREEDOMS-II-Studie nicht nachgewiesen werden [Calabresi et al. 2014b]. Die Überlegenheit von Fingolimod gegenüber IFN- β -1a (30 μ g) hinsichtlich der jährlichen Schubrate (0,16 vs. 0,33) und der MRT-Aktivität wurde in der einjährigen TRANSFORMS-Studie gezeigt [Cohen et al. 2010].

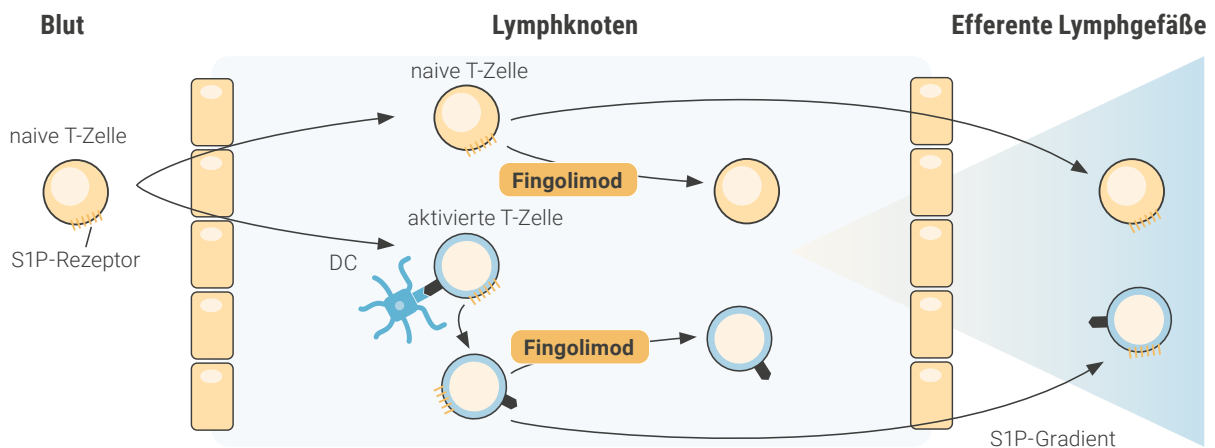


Abb. 2: Schematische Darstellung des immunologischen Wirkmechanismus von Fingolimod; modifiziert nach [Brinkmann 2007]. DC: dendritische Zelle; S1P: Sphingosin-1-Phosphat.

5.2. NATALIZUMAB

Bei dem Wirkstoff handelt es sich um einen Anti- α 4 β 1-Integrin-Antikörper, der alle vier Wochen intravenös (i. v.) in einer Dosierung von 300 mg appliziert wird.

Der spezifische immunologische Wirkmechanismus basiert auf der Bindung des Antikörpers an α 4 β 1-Integrin, welches auf fast allen Immunzellen exprimiert wird. Dies verhindert die Interaktion des Integrins mit dem vaskulären Zelladhäsionsmolekül 1 (*vascular cell adhesion molecule 1*; VCAM-1), wodurch die Adhäsion von Immunzellen am Endothel der Blut-Hirn-Schranke unterbunden und folglich die Migration der Zellen ins ZNS gehemmt wird (Abbildung 3; Seite 9). Zusätzlich

wird angenommen, dass Natalizumab das Priming von Lymphozyten im Parenchym hemmt und die Apoptose von Lymphozyten induziert [Rudick, Panzara 2008].

Die Zulassung von Natalizumab basierte auf den Ergebnissen der randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie AFFIRM, in die 942 Patienten mit RRMS eingeschlossen wurden. Natalizumab reduzierte über die zweijährige Studiendauer das Risiko einer anhaltenden Behinderungsprogression gegenüber Placebo um 42 % und senkte die klinische Schubrate nach einem Jahr um 68 %. Auch die MRT-Aktivität, wie z. B. die Anzahl neuer oder sich vergrößernder Läsionen, war in der Natalizumab-Gruppe signifikant niedriger als in der Placebo-Gruppe [Polman et al. 2006].

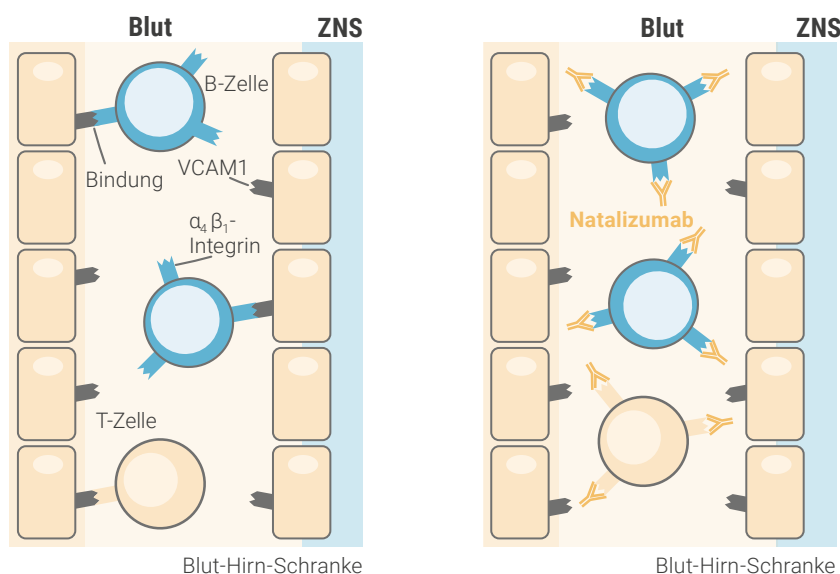


Abb. 3: Schematische Darstellung des immunologischen Wirkmechanismus von Natalizumab; modifiziert nach [Honce et al. 2015]. VCAM1: **v**ascular **c**ell **a**dhesion **m**olecule **1**; ZNS: zentrales Nervensystem.

5.3. ALEMTUZUMAB

Der Anti-CD52-Antikörper Alemtuzumab wird in Form einer Intervall-Therapie eingesetzt. Dabei wird zu Beginn über fünf Tage und im darauffolgenden Jahr über drei Tage eine tägliche Dosis von 12 mg i. v. appliziert.

Zu den bekannten immunologischen Wirkmechanismen von Alemtuzumab zählt in erster Linie die spezifische Depletion von Zellen, an die der Antikörper bindet. Dies erfolgt durch Antikörper-abhängige, zellvermittelte Zytotoxizität, Komplement-abhängige Zytotoxizität und Apoptose. Da das Oberflächenprotein CD52 überwiegend von T- und B-Lymphozyten exprimiert wird, werden vor allem diese Zelltypen eliminiert. Später erfolgt eine Repopulation durch Immunzellen, die keine Myelin-Antigen-spezifischen Rezeptoren besitzen und einen geringeren Anteil an TH1- und TH17-Zellen aufweisen [Ruck et al. 2015].

Die zwei randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien CARE-MS-I und -II verglichen die Wirksamkeit von Alemtuzumab mit IFN- β -1a (44 μ g) bei RRMS-Patienten ohne bzw. mit einer vorhergehenden DMT. In den Alemtuzumab-Gruppen beider Studien erlitten

signifikant weniger Patienten einen Schub als in der Vergleichsgruppe (CARE-MS-I: 22 % vs. 40 %, CARE-MS-II: 35 % vs. 51 %). Darüber hinaus wiesen in der CARE-MS-II-Studie signifikant weniger Patienten eine anhaltende Behinderungsprogression auf (13 % vs. 20 %) [Coles et al. 2012]. Alemtuzumab erwies sich zudem in beiden Studien hinsichtlich verschiedener MRT-Parameter gegenüber IFN- β -1a als überlegen [Arnold et al. 2016]. Trotz der guten Wirksamkeit wurde die Indikation von Alemtuzumab von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) im Januar 2020 eingeschränkt. Zudem soll der Antikörper ausschließlich in Krankenhäusern mit der Möglichkeit einer sofortigen intensivmedizinischen Behandlung verabreicht werden und neue Kontraindikationen müssen beachtet werden. Hierzu wurde im Januar 2020 ein Rote-Hand-Brief verschickt [Gelbe Liste 2020].

5.4. CLADRIBIN

Cladribin ist ein synthetisches Deoxyadenosin-Analogon und stellt die erste orale Intervall-Therapie zur Behandlung der schubförmigen MS (RMS) dar. Zu Beginn des ersten und zweiten Monats im Jahr eins und zwei wird

je nach Körpergewicht eine tägliche Einmaldosis von 10 oder 20 mg über vier bis fünf Tage eingenommen, sodass die Gesamtdosis über zwei Jahre 3,5 mg/kg Körpergewicht beträgt.

Die Inkorporation des Wirkstoffs in die zelluläre DNA inhibiert die DNA-Synthese und -Reparatur. Die resultierende Ansammlung von Doppelstrangbrüchen induziert schließlich die Apoptose der Zelle. Aufgrund ihrer besonderen Enzymausstattung ist die Anreicherung von Cladribin in T- und B-Lymphozyten besonders hoch [Leist, Weissert 2011]. So wurde eine Reduktion von zirkulierenden B-Zellen sowie CD4+ und CD8+ T-Zellen beschrieben [Schmierer et al. 2017]. Mit der Zeit erfolgt dann eine Repopulation der Peripherie mit Lymphozyten.

Die Wirksamkeit von Cladribin wurde in der zulassungsrelevanten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie CLARITY demonstriert, die 1.326 Patienten mit RRMS einschloss. Nach 96 Wochen hatten Patienten der Verum-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe eine signifikant niedrigere jährliche Schubrate (0,14 vs. 0,33), es gab einen höheren Anteil schubfreier Patienten (79,7 % vs. 60,9 %) sowie ein geringeres Risiko für eine anhaltende Behinderungsprogression [Giovannoni et al. 2010]. Darüber hinaus wurde eine Reduktion der MRT-Aktivität und der Hirnatrophie-Rate gezeigt [Comi et al. 2013, De Stefano et al. 2018]. Ergebnisse der zugehörigen Verlängerungsstudie deuten darauf hin, dass das zweijährige Therapieschema langanhaltende klinische Effekte über vier Jahre hat und eine zusätzliche Behandlung in dieser Zeit keine weitere Verbesserung herbeiführt [Giovannoni et al. 2018].

5.5. OCRELIZUMAB

Der neuste zugelassene Wirkstoff zur Therapie der RMS ist ein Anti-CD20-Antikörper, der initial zweimal im Abstand von zwei Wochen in einer Dosierung von 300 mg i. v. und anschließend alle sechs Monate in einer Dosierung von 600 mg appliziert wird.

Das Oberflächenprotein CD20 wird auf Zellen der B-Zell-Linie, insbesondere naiven B-Zellen und Gedächtniszellen, exprimiert. Die Bindung von Ocrelizumab führt durch Komplement-abhängige Zytotoxizität, Antikörper-abhängige, zellvermittelte Zytotoxizität und Apoptose zur Depletion der CD20+ B-Lymphozyten [Sorensen, Blinkenberg 2016]. Darüber hinaus scheint Ocrelizumab auch zu einer Depletion der CD20+ T-Zellen zu führen [Gingele et al. 2018]. Da Stammzellen und die (Auto)Antikörper-produzierenden Plasmazellen kein CD20 exprimieren und demnach kein direktes Ziel von Ocrelizumab sind, wird diskutiert, ob vielmehr eine Unterdrückung der B-Zell-T-Zell-Interaktion im Zentrum dieses spezifischen immunologischen Wirkmechanismus steht [Lehmann-Horn et al. 2017]. Im Allgemeinen unterstützen die Ergebnisse zu Ocrelizumab die Annahme, dass die B-Lymphozyten eine relevante Rolle bei der Pathogenese der RRMS spielen.

OPERA I und OPERA II waren zwei identische randomisierte Phase-III-Studien mit 821 bzw. 835 RRMS-Patienten, die die Wirksamkeit von Ocrelizumab im Vergleich zu IFN- β -1a (44 μ g) demonstrierten. In beiden Studien war die jährliche Schubrate unter Ocrelizumab signifikant niedriger als im Vergleichsarm (jeweils 0,16 vs. 0,29). Auch die Anzahl Kontrastmittel-anreichernder Läsionen war in den Ocrelizumab-Gruppen um 94 % bzw. 95 % geringer. Eine gepoolte Analyse ergab zudem einen niedrigeren Anteil an Patienten mit Behinderungsprogression nach zwölf und 24 Wochen [Hauser et al. 2017].

5.6. MITOXANTRON (ZWEITLINIEN-THERAPIE)

Das Zytostatikum Mitoxantron wird heutzutage aufgrund des hohen Nebenwirkungsrisikos nur noch als Zweitlinientherapie zur Behandlung der (hoch)aktiven RMS eingesetzt. Dafür werden alle drei Monate 12 mg/m² Körperoberfläche i. v. appliziert, wobei eine Anpassung der Dosis in Abhängigkeit des Blutbildes erfolgt. Die lebenslange Gesamtdosis sollte 72 mg/m² nicht überschreiten.

Mitoxantron fungiert als DNA-Interkalator und Inhibitor des Enzyms Topoisomerase II und hemmt so die Replikation und Reparatur der DNA, was zur Unterbrechung des Zellzyklus führt. Von dieser breiten zytostatischen Wirkung sind insbesondere schnell proliferierende Zellen wie aktivierte Lymphozyten betroffen. Zu den bekannten immunologischen Wirkmechanismen zählt darüber hinaus die Reduktion proinflammatorischer Zytokine und die Inhibition der Lymphozyten-Migration [Kopadze et al. 2006, Vollmer et al. 2010].

6. FAZIT

Die RRMS ist die häufigste Verlaufsform der MS. Das klinische Bild ist dabei durch Schübe mit einer Vielzahl an Symptomen sowie Läsionen in der weißen, aber auch der grauen Substanz gekennzeichnet. Das Hauptmerkmal des zugrunde liegenden pathogenetischen Mechanismus ist wahrscheinlich eine Störung der peripheren Immuntoleranz mit einer Infiltration entzündlicher Zellen in das ZNS. Eine wesentliche Rolle kommt dabei den T- und B-Lymphozyten des erworbenen Immunsystems zu. Mittlerweile sind für die Behandlung der schubförmigen MS eine Reihe

krankheitsmodifizierender Therapien mit guter Wirksamkeit verfügbar. Einige dieser Wirkstoffe zeichnen sich durch einen spezifischen immunologischen Wirkmechanismus aus, der gezielt in bestimmte pathogenetische Prozesse eingreift. Die weitere Erforschung der immunologischen Hintergründe der MS-Pathogenese einerseits und der Wirkmechanismen der Therapeutika andererseits wird das Verständnis der unterschiedlichen MS-Subtypen sowie die Weiterentwicklung entsprechender Therapien voranbringen.

LITERATUR

- Aharoni R.** The mechanism of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis and beyond. *Autoimmun Rev* 2013;12(5):543 – 53
- Arnold DL, Fisher E, Brinar VV, et al.** Superior MRI outcomes with alemtuzumab compared with subcutaneous interferon beta-1a in MS. *Neurology* 2016;87(14):1464 – 72
- Bar-Or A, Fawaz L, Fan B, et al.** Abnormal B-cell cytokine responses a trigger of T-cell-mediated disease in MS? *Ann Neurol* 2010;67(4):452 – 61
- Bar-Or A, Pachner A, Menguy-Vacheron F, et al.** Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis. *Drugs* 2014;74(6):659 – 74
- Brinkmann V.** Sphingosine 1-phosphate receptors in health and disease: mechanistic insights from gene deletion studies and reverse pharmacology. *Pharmacol Ther* 2007;115(1):84 – 105
- Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, et al.** Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol* 2014a;13(7):657 – 65
- Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, et al.** Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014b;13(6):545 – 56
- Chiba K, Kataoka H, Seki N, et al.** Fingolimod (FTY720), sphingosine 1-phosphate receptor modulator, shows superior efficacy as compared with interferon-beta in mouse experimental autoimmune encephalomyelitis. *Int Immunopharmacol* 2011;11(3):366 – 72
- Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al.** Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362(5):402 – 15
- Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al.** Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380(9856):1829 – 39
- 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(3):290 – 7
- Comi G, Cook SD, Giovannoni G, et al.** MRI outcomes with cladribine tablets for multiple sclerosis in the CLARITY study. *J Neurol* 2013;260(4):1136 – 46
- 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(3):247 – 56
- De Stefano N, Giorgio A, Battaglini M, et al.** Reduced brain atrophy rates are associated with lower risk of disability progression in patients with relapsing multiple sclerosis treated with cladribine tablets. *Mult Scler* 2018;24(2):222 – 6
- Dendrou CA, Fugger L, Friese MA.** Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol* 2015;15(9):545 – 58
- DGN.** S2-Leitlinie: Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. 2014. www.awmf.org, abgerufen am: 21.06.2019
- Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, et al.** Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4(1):43
- 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(3):342 – 50
- 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(12):1087 – 97
- Gelbe Liste.** Rote-Hand-Brief zu Lemtrada (Alemtuzumab). 2020. <https://www.gelbe-liste.de/rote-hand-briefe/rote-hand-brief-lemtrada>, abgerufen am: 17.02.2020
- Gelfand JM.** Multiple sclerosis: diagnosis, differential diagnosis, and clinical presentation. *Handb Clin Neurol* 2014;122:269 – 90
- Gingele S, Jacobus TL, Konen FF, et al.** Ocrelizumab depletes CD20(+) T Cells in multiple sclerosis patients. *Cells* 2018;8(1)
- 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(5):416 – 26
- Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, et al.** Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler* 2018;24(12):1594 – 604
- 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(12):1098 – 107
- Harp CT, Ireland S, Davis LS, et al.** Memory B cells from a subset of treatment-naive relapsing-remitting multiple sclerosis patients elicit CD4(+) T-cell proliferation and IFN-gamma production in response to myelin basic protein and myelin oligodendrocyte glycoprotein. *Eur J Immunol* 2010;40(10):2942 – 56
- Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al.** Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376(3):221 – 34
- Holstiege J, Steffen A, B. G., et al.** Epidemiologie der Multiplen Sklerose – eine populationsbasierte deutschlandweite Studie. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). *Versorgungsatlas-Bericht Nr. 17/09.* 2017. <http://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=86>, abgerufen am: 25.04.2019
- Honce JM, Nagae L, Nyberg E.** Neuroimaging of natalizumab complications in multiple sclerosis: PML and other associated entities. *Mult Scler Int* 2015;2015:809252
- IFNB MS Study Group and University of BC MS/MRI Analysis Group.** Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995;45(7):1277 – 85
- 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(7):1268 – 76
- Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al.** 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(3):701 – 8
- Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al.** A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362(5):387 – 401
- Khan O, Rieckmann P, Boyko A, et al.** Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013;73(6):705 – 13
- Kieseier BC.** The mechanism of action of interferon-beta in relapsing multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2011;25(6):491 – 502
- Kopadze T, Dehmel T, Hartung HP, et al.** Inhibition by mitoxantrone of in vitro migration of immunocompetent cells: a possible mechanism for therapeutic efficacy in the treatment of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2006;63(11):1572 – 8

- Kornberg MD**, Bhargava P, Kim PM, et al. Dimethyl fumarate targets GAPDH and aerobic glycolysis to modulate immunity. *Science* 2018;360(6387):449 – 53
- Kutzelnigg A**, Lucchinetti CF, Stadelmann C, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 2005;128(Pt 11):2705 – 12
- Lazibat I**, Rubinic Majdak M, Zupanic S. Multiple sclerosis: New aspects of immunopathogenesis. *Acta Clin Croat* 2018;57(2):352 – 61
- Lehmann-Horn K**, Kinzel S, Weber MS. Deciphering the role of B cells in multiple sclerosis—towards specific targeting of pathogenic function. *Int J Mol Sci* 2017;18(10)
- Leist TP**, Weissert R. Cladribine: mode of action and implications for treatment of multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 2011;34(1):28 – 35
- Lucchinetti C**, Bruck W, Parisi J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000;47(6):707 – 17
- Mehling M**, Johnson TA, Antel J, et al. Clinical immunology of the sphingosine 1-phosphate receptor modulator fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Neurology* 2011;76(8 Suppl 3):S20 – 7
- Meuth SG**, Herrmann AM, Simon OJ, et al. Cytotoxic CD8+ T cell-neuron interactions: perforin-dependent electrical silencing precedes but is not causally linked to neuronal cell death. *J Neurosci* 2009;29(49):15397 – 409
- Murphy KM**. Janeway's immunobiology, 8. Auflage. Taylor & Francis Group, 2011
- Nourbakhsh B**, Julian L, Waubant E. Fatigue and depression predict quality of life in patients with early multiple sclerosis: a longitudinal study. *Eur J Neurol* 2016;23(9):1482 – 6
- O'Connor P**, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011;365(14):1293 – 303
- 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(9):899 – 910
- Popescu BFG**, Pirko I, Lucchinetti CF. Pathology of multiple sclerosis: where do we stand? *Continuum (Minneapolis, Minn.)* 2013;19(4 Multiple Sclerosis):901 – 21
- PRISMS Study Group**. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352(9139):1498 – 504
- Ruck T**, Bittner S, Wiendl H, et al. Alemtuzumab in multiple sclerosis: Mechanism of action and beyond. *Int J Mol Sci* 2015;16(7):16414 – 39
- Rudick RA**, Panzara MA. Natalizumab for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Biologics* 2008;2(2):189 – 99
- Schmierer K**, Herrod S, Alvarez-Gonzalez C, et al. Cladribine versus Alemtuzumab: efficacy and autoimmunity in multiple sclerosis induction treatment (P6.383). *Neurology* 2017;88(16 Supplement)
- Sorensen PS**, Blinkenberg M. The potential role for ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis: current evidence and future prospects. *Ther Adv Neurol Disord* 2016;9(1):44 – 52
- Sospedra M**, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Semin Neurol* 2016;36(2):115 – 27
- Straudi S**, Basaglia N. Neuroplasticity-based technologies and interventions for restoring motor functions in multiple sclerosis. *Adv Exp Med Biol* 2017;958:171 – 85
- Vollmer T**, Stewart T, Baxter N. Mitoxantrone and cytotoxic drugs' mechanisms of action. *Neurology* 2010;74 Suppl 1:S41 – 6
- von Büdingen HC**, Bar-Or A, Zamvil SS. B cells in multiple sclerosis: Connecting the dots. *Curr Opin Immunol* 2011;23(6):713 – 20
- Wallin MT**, Culpepper WJ, Nichols E, et al. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990 - 2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019;18(3):269 – 85
- Weber MS**, Starck M, Wagenpfeil S, et al. Multiple sclerosis: glatiramer acetate inhibits monocyte reactivity in vitro and in vivo. *Brain* 2004;127(Pt 6):1370 – 8
- Weber MS**, Prod'homme T, Youssef S, et al. Type II monocytes modulate T cell-mediated central nervous system autoimmune disease. *Nat Med* 2007;13(8):935 – 43
- Weber MS**, Prod'homme T, Patarroyo JC, et al. B-cell activation influences T-cell polarization and outcome of anti-CD20 B-cell depletion in central nervous system autoimmunity. *Ann Neurol* 2010;68(3):369 – 83
- Weinshenker BG**, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989;112 (Pt 1):133 – 46
- Wolinsky JS**, Narayana PA, Nelson F, et al. Magnetic resonance imaging outcomes from a phase III trial of teriflunomide. *Mult Scler* 2013;19(10):1310 – 9
- Wolinsky JS**, Borresen TE, Dietrich DW, et al. GLACIER: An open-label, randomized, multicenter study to assess the safety and tolerability of glatiramer acetate 40 mg three-times weekly versus 20 mg daily in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2015;4(4):370 – 6
- Wu GF**, Alvarez E. The immuno-pathophysiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2011;29(2):257 – 78
- Yadav SK**, Soin D, Ito K, et al. Insight into the mechanism of action of dimethyl fumarate in multiple sclerosis. *J Mol Med (Berl)* 2019;97(4):463 – 72
- Zhang J**, Hutton G, Zang Y. A comparison of the mechanisms of action of interferon beta and glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis. *Clin Ther* 2002;24(12):1998 – 2021

LERNKONTROLLFRAGEN

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an. Bitte beachten Sie, dass online die Reihenfolge der Fragen von dieser Druckversion abweichen kann!

1. Welche Aussage zur Epidemiologie der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS) ist falsch?

- A) Die weltweite Prävalenz hat seit 1990 um 10 % zugenommen.
- B) Männer sind häufiger betroffen als Frauen.
- C) Die RRMS ist zu Beginn die häufigste Form der MS.
- D) Ein Erkrankungsalter zwischen 20 und 35 Jahren ist typisch für die RRMS.
- E) Bis zu 80 % der unbehandelten Patienten entwickeln einen sekundär-progredienten Verlauf (SPMS).

2. Was zählt nicht zu den typischen Symptomen einer RRMS?

- A) Sensible Defizite
- B) Motorische Defizite
- C) Optikusneuritis
- D) Fatigue
- E) Fieber

3. Welche Aussage zum klinischen Bild der RRMS ist richtig?

- A) Das Lhermitte-Zeichen gehört zu den typischen sensiblen Reizsymptomen bei der RRMS.
- B) Bei 10 – 20 % der MS-Patienten sind motorische Defizite die ersten Symptome.
- C) Fatigue tritt nur während der Schübe auf.
- D) Männer leiden etwa doppelt so häufig unter sexueller Dysfunktion wie Frauen.
- E) Kognitive Einschränkungen sind bei der RRMS stärker ausgeprägt als bei der SPMS.

4. Welche Aussage zur Pathologie der RRMS ist falsch?

- A) Der schubförmige Verlauf der MS ist insbesondere durch aktive demyelinisierende Läsionen im ZNS charakterisiert.
- B) Die hyperzellulären, demyelinisierten Läsionen weisen eine starke Infiltration von Entzündungszellen wie Lymphozyten und Makrophagen sowie aktivierter Mikroglia auf.
- C) Aktive Läsionen werden in zwei Subtypen eingeteilt.
- D) Läsionen treten bei der RRMS vor allem in der weißen Substanz auf.
- E) Eine diffuse Entzündung der normal erscheinenden weißen Substanz (*normal appearing white matter*, NAWM) ist bereits im Stadium der RRMS möglich, kommt jedoch verstärkt im sekundär-progredienten Verlauf vor.

5. Welche Aussage zur Rolle der B-Zellen ist falsch?

- A) Aktivierte B-Zellen differenzieren in Antikörperproduzierende Plasmazellen.
- B) Die Aktivierung von Phagozyten und dem Komplementsystem durch Autoantikörper könnte zur Demyelinisierung beitragen.
- C) Es wurde mindestens ein Autoantikörper mit definitiver Beteiligung an der RRMS identifiziert.
- D) B-Zellen interagieren als Antigen-präsentierende Zellen direkt mit (autoreaktiven) T-Zellen.
- E) B-Zellen interagieren durch die Sekretion proinflammatorischer Botenstoffe indirekt mit (autoreaktiven) T-Zellen.

6. Welche Aussage zur Rolle der T-Zellen ist richtig?

- A)** CD8+ T-Zellen differenzieren in die Subtypen TH1-, TH2- und TH17-Zellen.
- B)** Charakteristisch für die RRMS ist eine Beteiligung von TH1- und TH17-Zellen.
- C)** Regulatorische T(Treg)-Zellen aktivieren Mikroglia.
- D)** Das Wirkprinzip von krankheitsmodifizierenden Therapien beinhaltet häufig eine von CD8+ T-Zellen dominierte Immunantwort.
- E)** Zytotoxische CD4+ T-Zellen können durch die Sekretion von Perforin und Granzymen zur direkten Schädigung von Axonen beitragen.

7. Welche Aussage zum entzündlichen Prozess der RRMS ist falsch?

- A)** T- und B-Zellen scheinen den Toleranzmechanismen zu entgehen.
- B)** Insbesondere das immunregulatorische Gleichgewicht der peripheren Toleranz ist gestört.
- C)** Autoreaktive Lymphozyten können u. a. durch *Bystander*-Aktivierung und molekulares Mimikry aktiviert werden.
- D)** Die Expression von Adhäsionsmolekülen, Chemokinen und Matrix-Metalloproteinasen verhindert bei der RRMS die Überschreitung der Blut-Hirn-Schranke durch Immunzellen.
- E)** Die Reaktivierung und Differenzierung der Lymphozyten im zentralen Nervensystem führt durch direkte und indirekte Effekte zur Demyelinisierung.

8. Welche Aussage zu den Therapien der milden/moderaten Verlaufsform ist richtig?

- A)** Glatirameracetat erreichte bei dreimal wöchentlicher Gabe von 40 mg eine geringere Patientenzufriedenheit als bei täglicher Gabe von 20 mg.
- B)** Polyethylenglykol(PEG)-modifiziertes Interferon-(IFN)- β -1a besitzt eine kürzere Halbwertszeit als unmodifiziertes IFN- β -1a.
- C)** IFN- β zeichnet sich durch ein spezifisches immunologisches Wirkspektrum aus.

D) Dimethylfumarat hemmt den Transkriptionsfaktor *Nuclear factor erythroid-derived 2 related factor 2* (Nrf2).

E) Teriflunomid wirkt zytostatisch auf aktivierte Lymphozyten, indem es spezifisch die Dihydroorotat-Dehydrogenase inhibiert und folglich die *De-novo*-Pyrimidin-Synthese gehemmt wird.

9. Welcher Wirkstoff zur Therapie der (hoch)aktiven Verlaufsform verhindert die Emigration von Lymphozyten aus den Lymphknoten?

- A)** Fingolimod
- B)** Natalizumab
- C)** Alemtuzumab
- D)** Cladribin
- E)** Ocrelizumab

10. Welche Aussage zu Therapien der (hoch)aktiven Verlaufsform ist richtig?

- A)** Fingolimod war in der TRANSFORMS-Studie IFN- β -1a hinsichtlich der jährlichen Schubrate überlegen.
- B)** Natalizumab führt zu einer Depletion der CD20+ B-Lymphozyten.
- C)** Alemtuzumab ist ein Anti-CD52-Antikörper, der in erster Linie zur Depletion von Makrophagen und Mikroglia führt.
- D)** Cladribin wird intravenös verabreicht.
- E)** Ocrelizumab hatte in den OPERA-Studien keinen Einfluss auf die Anzahl Kontrastmittel-anreichernder Läsionen.

IMPRESSUM

AUTOREN

Prof. Dr. med. Martin S. Weber

Institut für Neuropathologie,
Klinik für Neurologie,
Universitätsmedizin Göttingen

PD Dr. med. Antonios Bayas

Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie,
Universitätsklinikum Augsburg

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Maren Klug & Hannah Honnef
KW MEDIPOINT, Bonn

VERANSTALTER

CME MEDIPOINT, Neusäß
www.cme-medipoint.de

SPONSOR

Diese Fortbildung wurde von Novartis Pharma GmbH mit insgesamt 14.190,- € finanziell unterstützt.
Die Inhalte der Fortbildung werden durch den Sponsor nicht beeinflusst.

Diese Fortbildung ist auf www.cme-medipoint.de online verfügbar.
Die Transparenzinformationen sind dort einsehbar.

Schubförmige Multiple Sklerose – Pathogenetische Mechanismen und immunologische Behandlungsoptionen

VNR: 2760909010384430011 | Gültigkeitsdauer: 04.05.2020 – 31.12.2020

Vergabe eines Teilnahme-Zertifikates der Landesärztekammer Bayern: Ab 7 richtig beantworteten Fragen erhalten Sie 4 Fortbildungspunkte.

Bitte die Angaben zur Person leserlich ausfüllen:

Frau Herr

Titel, Vorname, Name

Straße, Hausnummer

PLZ, Ort

Zusätzliche Daten (Angabe ist freiwillig):

niedergelassener Arzt
 angestellt – Klinik angestellt – sonstiger Arbeitgeber

Fachgebiet

Außendienst-Stempel

EFN-Nummer eintragen oder Aufkleber aufkleben

Arzt-Stempel

| LERNERFOLGSKONTROLLE | | | | | |
|----------------------|---|---|---|---|---|
| • | a | b | c | d | e |
| 1 | | | | | |
| 2 | | | | | |
| 3 | | | | | |
| 4 | | | | | |
| 5 | | | | | |
| 6 | | | | | |
| 7 | | | | | |
| 8 | | | | | |
| 9 | | | | | |
| 10 | | | | | |

| Evaluation (freiwillig): Bitte bewerten Sie nach dem Schulnoten-System (1 = ja, sehr; 6 = gar nicht) | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|--|--|---|---|---|---|---|---|
| A | Meine Erwartungen hinsichtlich der Fortbildung haben sich erfüllt. | | | | | | |
| B | Während des Durcharbeitens habe ich fachlich gelernt. | | | | | | |
| C | Der Text hat Relevanz für meine praktische Tätigkeit. | | | | | | |
| D | Die Didaktik, die Eingängigkeit und die Qualität des Textes sind sehr gut. | | | | | | |
| E | Der Aufwand für die Bearbeitung (zeitlich und organisatorisch) hat sich gelohnt. | | | | | | |
| F | In der Fortbildung wurde die Firmen- und Produktneutralität gewahrt. | | | | | | |
| G | Diese Form der Fortbildung möchte ich auch zukünftig erhalten. | | | | | | |

Erklärung: Mit meiner Unterschrift versichere ich, dass ich die Beantwortung der Fragen selbstständig und ohne fremde Hilfe durchgeführt habe. Der Zustellung der Teilnahmebescheinigung durch den Sponsor stimme ich zu.

Ort / Datum

Unterschrift

Datenschutz: Ihre Daten werden ausschließlich für die Auswertung der Antworten verwendet. Als Veranstalter sind wir verpflichtet ihre Ergebnisse für 10 Jahre zu speichern und auf Verlangen der zertifizierenden Ärztekammer vorzulegen. Es erfolgt keine Speicherung darüber hinaus. Namens- und Adressangaben dienen nur dem Versand der Teilnahmebescheinigungen. Ihre Punkte werden über Ihre EFN-Nummer an den elektronischen Informationsverteiler (EIV) gemeldet, der die Punkte an die Ärztekammern weiterleitet.