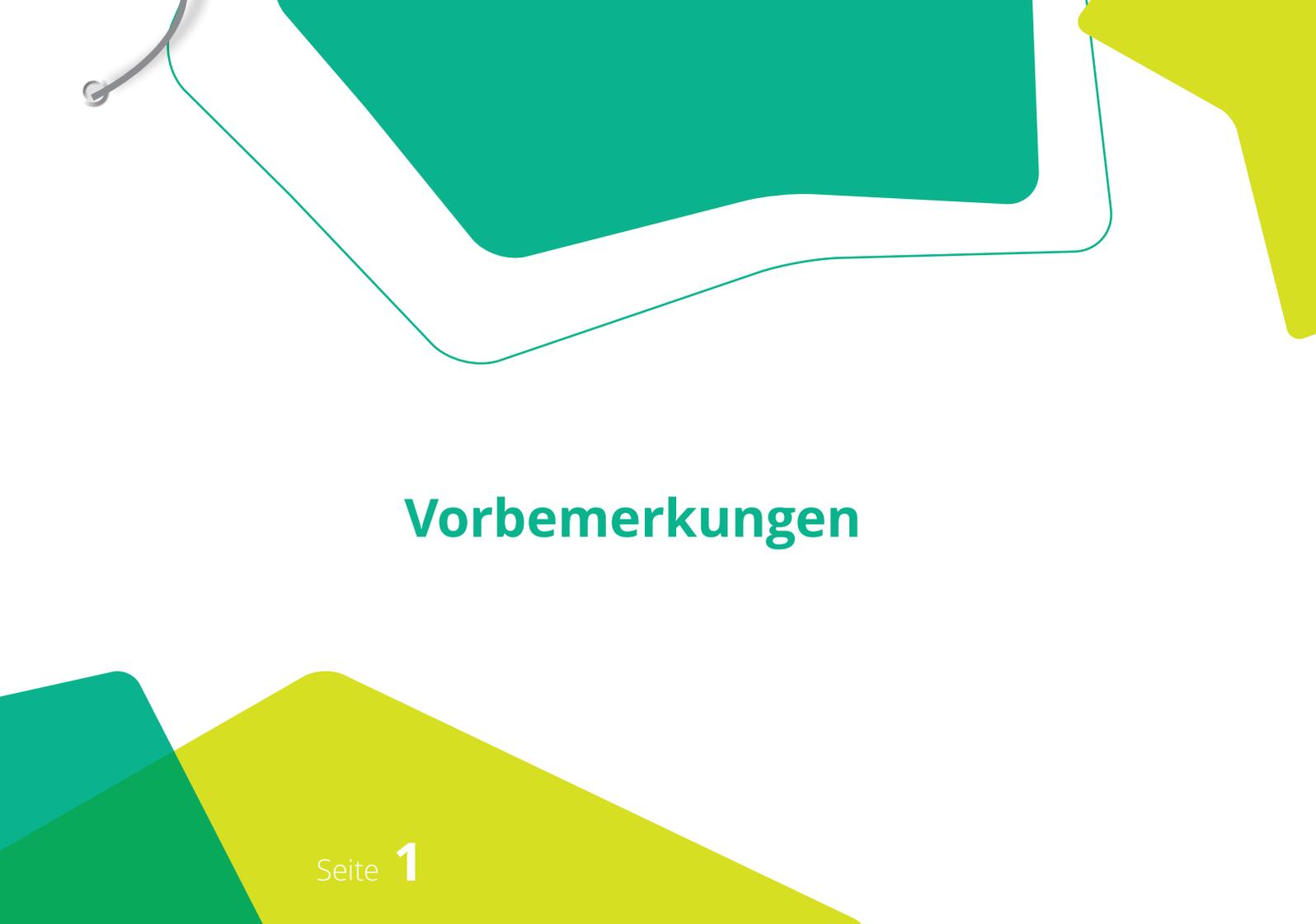


# Wirkstoffklassen

Ein Überblick verlaufsmodifizierender  
Therapien der Multiplen Sklerose







# Vorbemerkungen

# Vorbemerkungen

## Weshalb diese Präsentation?

- Die MS zeigt höchst **vielfältige Verläufe**.
- Sie ist nicht heilbar – aber ihr Verlauf ist **beeinflussbar**.
- Verlaufsmodifizierende Therapie der MS heißt **Immuntherapie**.
- Das menschliche Immunsystem ist **hochkomplex**.
- Daher bedarf es **vielfältiger und teils komplexer Wirkansätze**.

Platz für Notizen

---

---

---



# Wozu diese Präsentation?

## Wozu diese Präsentation?

- Einsichten in die Wirkweise der Therapeutika helfen zu verstehen,
  - welche Wirkstoffklasse sich **für welche Situationen** am besten eignen kann
  - und was es **bei der Anwendung zu beachten** gilt.

Platz für Notizen

---

---

---



# Was besprechen wir?

# Was besprechen wir?

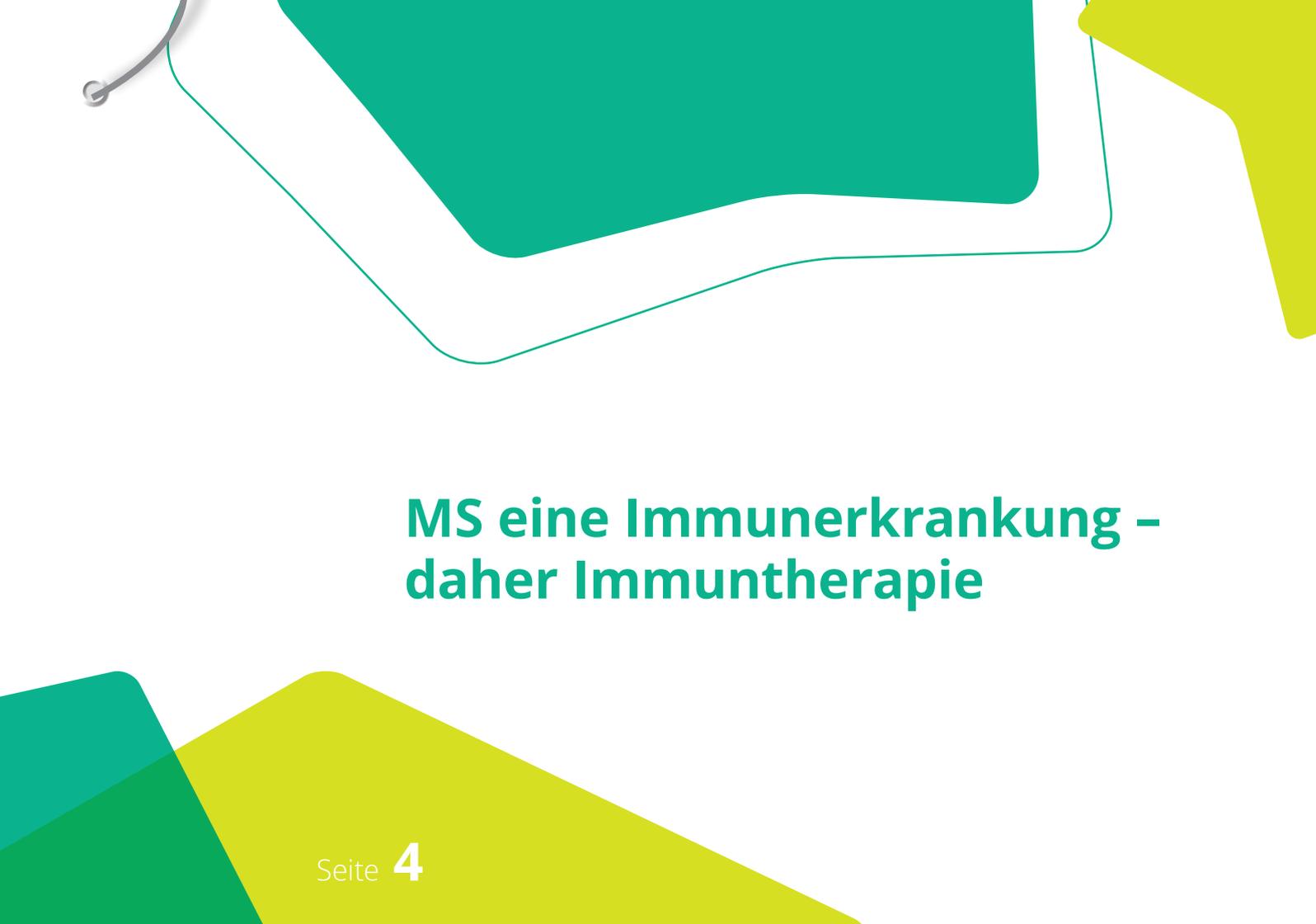
- **Einordnung** des Spektrums der MS-Medikamente nach Substanzgruppen
- **Mechanismen** der Wirkung auf Immunzellen und Immunfunktionen
- **Wirkweise** und **Eigenschaften** der Medikamente
- **Eignung** der Medikamente für bestimmte **Situationen** und **Patient\*innen**
- Wichtige Hinweise für die **Anwendung**

Platz für Notizen

---

---

---



# MS eine Immunerkrankung - daher Immuntherapie

# MS eine Immunerkrankung – daher Immuntherapie

- Verlaufsmodifizierende MS-Therapie bedeutet derzeit **Immuntherapie**.
- Das menschliche Immunsystem ist **hoch komplex**.
- Daher nutzen MS-Medikamente **vielfältige und teils komplexe Wirkansätze**.

Platz für Notizen

---

---

---



# Verlaufsmodifizierende MS-Therapie

**Drei gemeinsame Ziele**

# Verlaufsmodifizierende MS-Therapie

- 1** **Beeinflussen** von Immunfunktionen – mehr oder weniger gezielt
- 2** **Hemmen** herdförmiger und diffuser entzündlicher Prozesse im Hirngewebe – mehr oder weniger direkt
- 3** **Aufhalten** der Zerstörung von Axonen, Neuronen und deren Netzwerken – mehr oder weniger effektiv

## Drei **gemeinsame Ziele**

Platz für Notizen

---

---

---



# Verlaufsmodifizierende MS-Therapie

**Drei grundlegende Ansätze**

# Verlaufsmodifizierende MS-Therapie

1

## Depletion

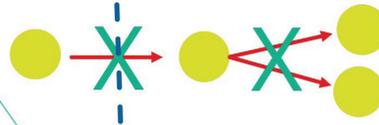
Beseitigung bestimmter Immunzellen – anhaltend oder auch impulsartig



2

## Anti-Migration

Hemmung der Wanderung und Vermehrung bestimmter Immunzellen



3

## Modulation

Antientzündliche Immunmodulation

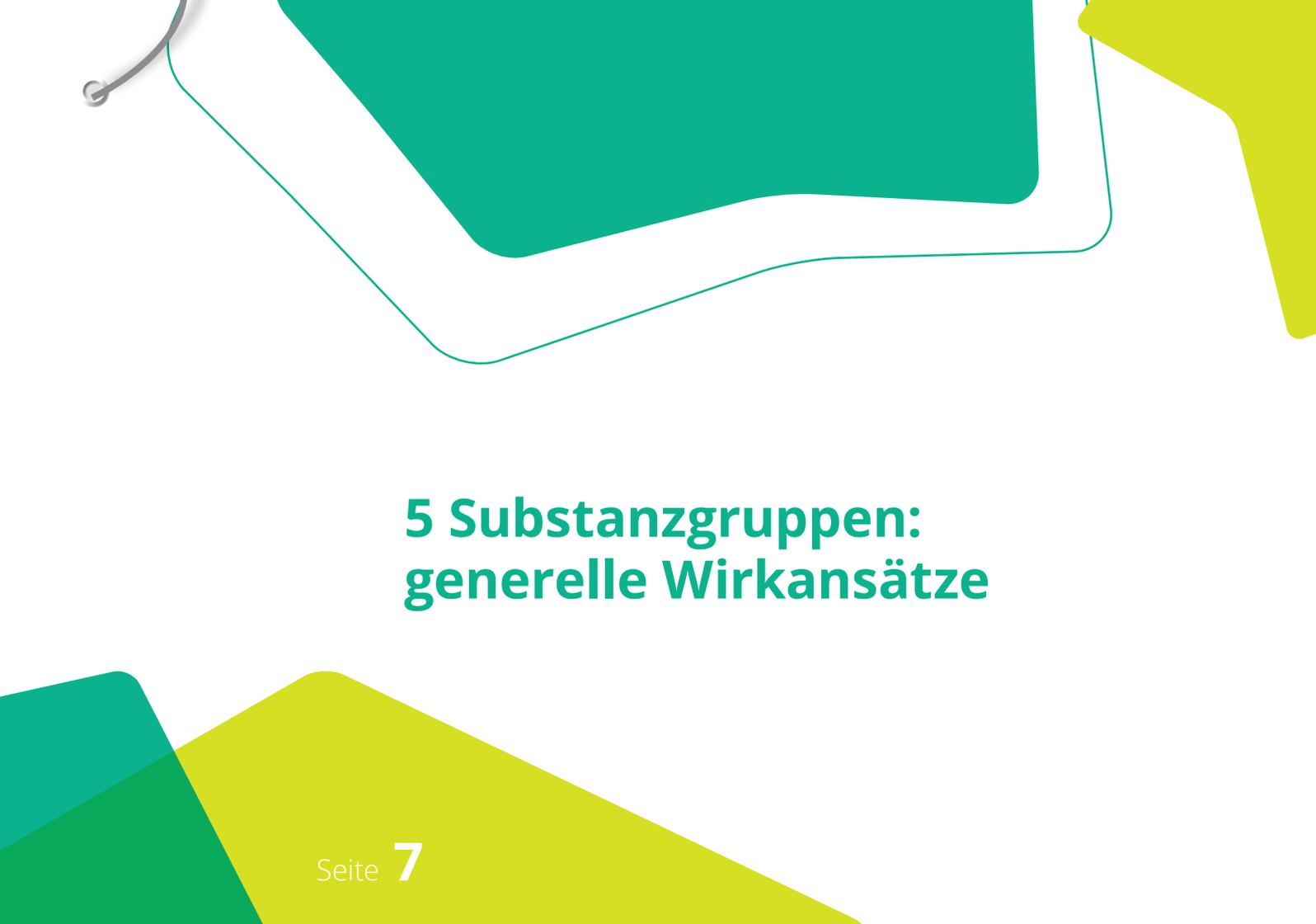


## Drei grundlegende Ansätze

Platz für Notizen \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



## **5 Substanzgruppen: generelle Wirkansätze**

# 5 Substanzgruppen: generelle Wirkansätze

1

## Monoklonale Antikörper

- binden an bestimmte Proteine auf ihren Zielzellen
  - Empfänger für Signalmoleküle
  - Adapter zur Bindung an andere Zellen
- halten die Zellen aus dem ZNS fern oder vernichten sie

2

## Immunmodulatoren

- verändern Funktionen des Immunsystems
- sind kleinmolekulare Substanzen oder synthetische Proteine
- ähneln natürlichen Botenstoffen

3

## Antimetaboliten

- ähneln Zwischenprodukten des DNA-Stoffwechsels
- hemmen den jeweiligen Stoffwechselweg

4

## Immunsuppressiva

- binden an Signalempfänger auf Immunzellen
- blockieren oder verändern Signale an das Zellinnere

5

## Zytostatika

- hemmen die Zellteilung

## Mögliche künftige Substanzgruppen (in klinischer Prüfung)

- Kinase-Inhibitoren
- Statine
- ...

Platz für Notizen



# MS-Medikamente im Überblick

# MS-Medikamente im Überblick

Wirkstoffklasse	Wirkstoffgruppe	Hauptmechanismus
Antimetaboliten	Desoxynukleosid-analoga	<b>Impulsartige Beseitigung</b> von B- und T-Lymphozyten und nachfolgende Wiederherstellung mit (vermutlich) verändertem Immunrepertoire
Immunmodulatoren	Dihydroorotat – Dehydrogenase-Hemmer	<b>Hemmung der Zellteilung</b> aktivierter Lymphozyten
	Fumarsäureester	<b>Verschiebung der Immunbalance</b> in Richtung antientzündlich
	Interferone	<b>Modulation von Immunzellfunktionen</b> – darunter Einwanderung ins Gewebe, Entzündungsregulation
	Polypeptide	Antientzündliche <b>Modulation der Immunreaktion</b> gegen Myelin um die Axone
Immunsuppressiva	Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptormodulatoren	<b>Hemmung der Auswanderung</b> von Lymphozyten aus den Lymphorganen
Monoklonale Antikörper	Anti-CD20-Antikörper	<b>Gezielte Entfernung</b> von B-Zellen
	Anti-CD52-Antikörper	<b>Impulsartige breite Beseitigung</b> von Immunzellen und nachfolgende Wiederherstellung mit veränderter Zusammensetzung
	Anti-Integrin-Antikörper	<b>Hemmung der Einwanderung</b> von T-Lymphozyten ins Gehirn
Zytostatika	Topoisomerase-II-Hemmer	<b>Hemmung</b> der Zellteilung von Lymphozyten durch Eingriff in den DNA-Stoffwechsel

**Wissen für die Praxis**  
 Alle verlaufsmodifizierenden MS-Medikamente beeinflussen Immunfunktionen – entweder direkt oder indirekt.

Platz für Notizen



# Antimetaboliten

# Antimetaboliten

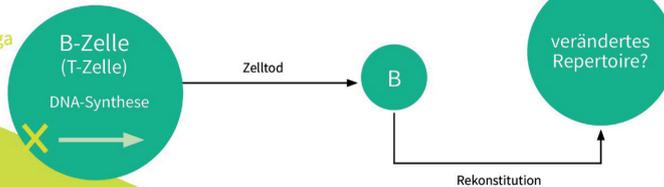
## Wirkstoffgruppe

## Desoxynukleosidanaloga

### Wirkmechanismus

- Desoxynukleosidanaloga werden in Lymphozyten aufgenommen, im Zellinneren aktiviert und dann anstelle eines natürlichen Bausteins in die DNA eingebaut.
- Dadurch kommt es zum Abbruch der DNA-Synthese. Die betroffenen Zellen – vor allem B- und T-Zellen – sterben ab. Die Zahl der für Autoimmunprozesse verfügbaren Immunzellen wird dadurch stark reduziert.
- Desoxynukleosidanaloga werden in wenigen Zyklen angewendet.
- Die Wirkung auf die MS reicht über die eigentliche Therapiedauer hinaus, vermutlich weil sich bei der nachfolgenden allmählichen Erholung der Lymphozytenzahl ein verändertes Immunrepertoire bildet.

Desoxynukleosidanaloga



DC = dendritische Zellen  
Mf = Makrophagen  
NK = natürliche Killerzellen

**Wissen für die Praxis**  
Desoxynukleosidanaloga werden in wenigen Zyklen verabreicht

Platz für Notizen



# Immunmodulatoren

Dehydroorotat-Dehydrogenasehemmer

# Immunmodulatoren

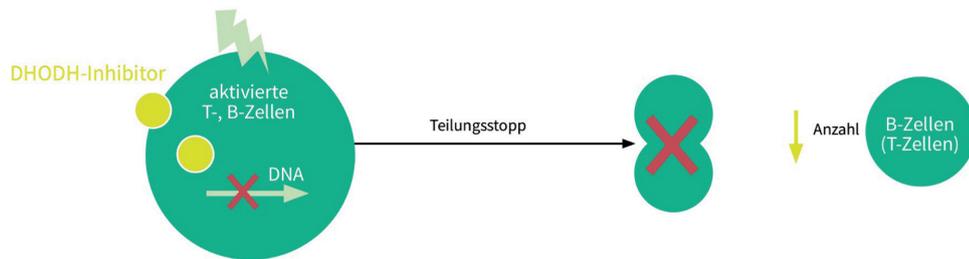
## Wirkstoffgruppe

### Dehydroorotat-Dehydrogenasehemmer

Kleinmolekulare Hemmstoffe des mitochondrialen Enzyms Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHODH)

## Wirkmechanismus

- Die Hemmung der DHODH vermindert die Neuproduktion von Pyrimidinen – essenziellen Bausteinen der DNA-Synthese – während der Vermehrung aktivierter T- und B-Lymphozyten.
- Es kommt zum Stillstand der Zellteilung, die Lymphozyten sterben jedoch nicht ab, da der DNA-Basisstoffwechsel intakt bleibt.
- Dennoch reduziert sich die Anzahl aktivierter Lymphozyten, die ins ZNS einwandern könnten, um dort Autoimmunprozesse zu unterhalten.
- Erhaltungsteilungen ruhender Lymphozyten werden nicht gehemmt, da die Zellen ihren Pyrimidinbedarf hierbei über einen anderen Syntheseweg decken.
- Der genaue Mechanismus der Wirkung auf die MS-Aktivität ist bislang nicht geklärt.



### Wissen für die Praxis

Trotz der Teilungshemmung aktivierter Lymphozyten sinkt die Lymphozytenzahl im Blut unter DHODH-Inhibitoren nur geringfügig ab.

Platz für Notizen



# Immunmodulatoren

Fumarsäureester

# Immunmodulatoren

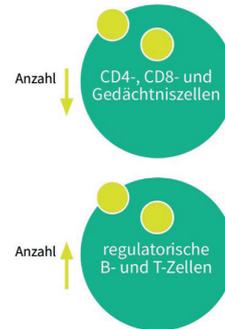
## Wirkstoffgruppe

## Fumarsäureester

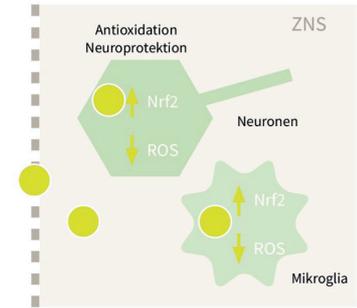
### Wirkmechanismus

Die im Körper aktivierten Fumarate beeinflussen zahlreiche Zelltypen und Immunfunktionen und

- **reduzieren** die Zahl von Lymphozyten, CD4- und CD8-T-Zellen sowie Gedächtniszellen
- **erhöhen** die Zahl regulatorischer T- und B-Zellen
- **verschieben** die Zytokinbalance zur Entzündungshemmung
- **aktivieren** antioxidative Signale in Neuronen und Gliazellen
- **schützen** damit Neuronen vor Schädigungen durch freie Radikale



## Blut-Hirn-Schranke



ROS = Reaktive Sauerstoffspezies  
Nrf2 = Nuclear factor erythroid 2-related factor 2

**Wissen für die Praxis**  
Kurze Halbwertszeit,  
daher häufige Einnahme

ROS = reaktiver Sauerstoff  
Nrf-2 = ein Stressreaktionsfaktor, Nuclear factor erythroid 2-related factor 2  
reg = regulatorisch

Platz für Notizen

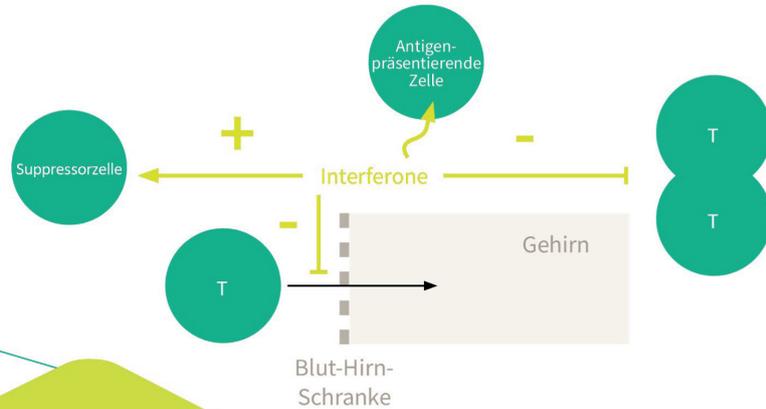


# Immunmodulatoren

## Interferone

# Immunmodulatoren

Wirkstoffgruppe	Interferone
<b>Wirkmechanismus</b>	<p>Interferone modulieren eine Vielfalt von Immunzellfunktionen.</p> <p>Für die MS relevant sind vermutlich folgende Effekte:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Reduktion</b> der Aktivierung und Vermehrung von entzündungsfördernden T-Zellen</li><li>• <b>Aktivierung</b> von T-Suppressorzellen</li><li>• <b>Modulation</b> der Funktion Antigen-präsentierender Zellen</li><li>• <b>Hemmung</b> des Einwanderns von T-Zellen durch die Blut-Hirn-Schranke ins Hirngewebe</li></ul>



## Wissen für die Praxis

Die verschiedenen bei der MS angewendeten Interferone wirken über dieselben grundsätzlichen Mechanismen. Ihre divergierende Bioverfügbarkeit und teils deutlich verschiedene Halbwertszeit bedingen jedoch abweichende Dosierungen und Verabreichungsintervalle.

Platz für Notizen



# Immunmodulatoren

**Polypeptide**

# Immunmodulatoren

## Wirkstoffgruppe

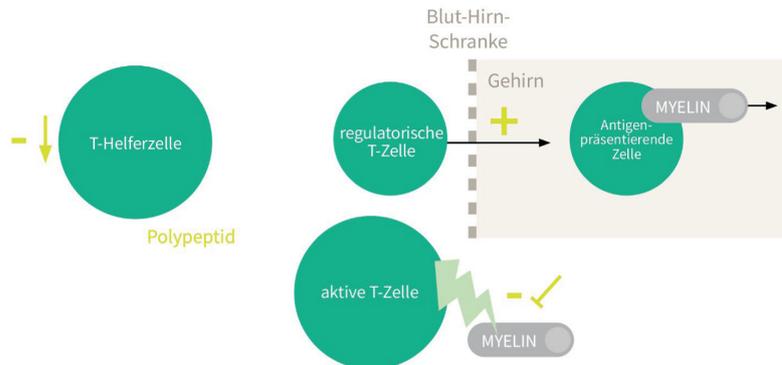
### Polypeptide

Gemische synthetischer Ketten aus den Aminosäuren Glutamat, Lysin, Alanin und Tyrosin – in ähnlicher Zusammensetzung wie in Myelin-basischem Protein, einem wesentlichen Bestandteil der Axonhülle.

## Wirkmechanismus

Nicht vollständig geklärt. Diskutiert werden:

- **Verdrängung** von Fragmenten des neuronalen Myelins aus den Bindungsstellen Antigen-präsentierender Immunzellen
- **Herunterregulierung** von T-Helferzellen
- **Hemmung** der Aktivierung von T-Zellen gegen Myelin-basisches Protein
- **Förderung** des Einwanderns regulatorischer Immunzellen ins ZNS, die dort antientzündliche Zytokine produzieren
- **Modulation** von Funktionen des angeborenen Immunsystems



## Wissen für die Praxis

Polypeptide haben keine eindeutige molekulare Struktur, möglicherweise „beschäftigen“ sie das Immunsystem mit einer Vielfalt ähnlicher Antigene. Sie werden nach Injektion ins Unterhautgewebe schnell in kleinere Fragmente abgebaut und lassen sich im Blut nicht nachweisen.

Platz für Notizen



# Immunsuppressiva

# Immunsuppressiva

## Wirkstoffgruppe

## Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptormodulatoren (S1PR-Modulatoren)

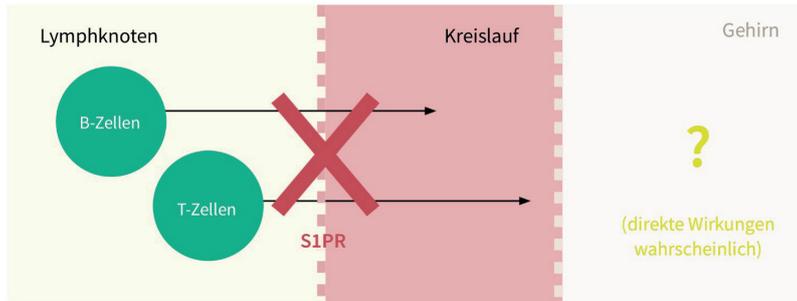
Kleinmolekulare Modulatoren der Lymphozytenmigration/Lymphozytenwanderung

## Wirkmechanismus

- Sphingosin-1-Phosphat ist ein Gewebshormon, das Lymphozyten aus den Lymphorganen in den Kreislauf dirigiert.
- S1PR-Modulatoren werden nach Einnahme zum aktiven Phosphat umgewandelt.
- Dieses bindet an S1P-Rezeptoren auf Lymphozyten und blockiert deren Übertritt aus Lymphknoten und lymphatischen Geweben in den Kreislauf.
- Dies gilt vor allem für naive T- und B-Zellen, Gedächtniszellen und entzündungsfördernde Th17-Helferzellen.
- S1PR-Modulatoren hemmen auch die Aktivierung von T-Zellen.

### Insgesamt gelangen so weniger entzündungsfördernde Lymphozyten ins Gehirn.

- S1PR-Modulatoren wirken wahrscheinlich auch direkt im ZNS und
  - hemmen die Aktivität von Mikrogliazellen
  - fördern die Vermehrung neuronaler Vorläuferzellen und Myelin-bildender Oligodendrozyten.



**Wissen für die Praxis**  
S1P-Rezeptormodulatoren werden zu Therapiebeginn langsam aufdosiert.

Platz für Notizen



# Monoklonale Antikörper

Anti-CD20-Antikörper

# Monoklonale Antikörper

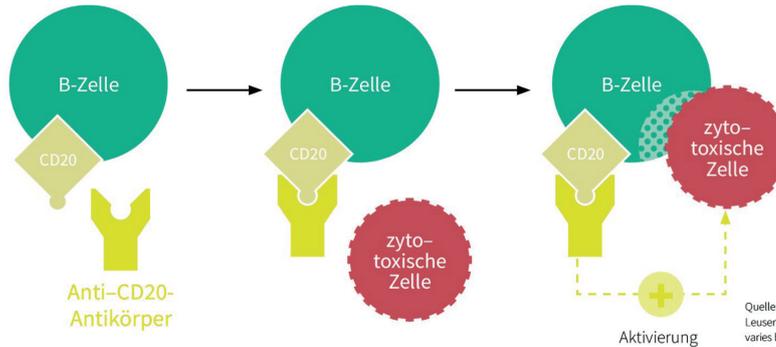
## Wirkstoffgruppe

### Anti-CD20-Antikörper

Humanisierte monoklonale Antikörper gegen das CD20-Oberflächenprotein auf Lymphozyten

## Wirkmechanismus

- Anti-CD20-Antikörper binden an das CD20-Oberflächenprotein von B-Lymphozyten (außer Plasmazellen und B-Vorläuferzellen), aber auch auf CD20-tragenden T-Zellen und markieren sie damit für Angriffe durch zytotoxische Immunzellen.
- Die betroffenen B-Zellen werden aus dem Kreislauf entfernt und stehen dann nicht mehr für Autoimmunprozesse zur Verfügung,<sup>11</sup> insbesondere die Antigenpräsentation gegenüber anderen Immunzellen.<sup>12</sup>
- Die Reduktion der B-Gedächtniszellen wird als vordringlich relevanter Mechanismus diskutiert.<sup>13</sup>
- Die vergleichsweise hohe intravenöse Dosierung ermöglicht lange Verabreichungsintervalle von 6 Monaten.
- Anti-CD20-Antikörper reduzieren auch die Anzahl CD20-tragender T-Zellen im peripheren Blut<sup>14</sup>, dabei sind Effektor-T-Zellen stärker betroffen als naive T-Zellen.



## Wissen für die Praxis

Die verschiedenen Anti-CD20-Antikörper nutzen unterschiedliche Bindungsstellen auf dem CD20-Molekül. Dies hat Auswirkungen auf ihre Wirksamkeit. Sie unterscheiden sich auch in vielerlei anderen Aspekten.

Quelle: Bondza S, Ten Broeke T, Nestor M, Leusen JHW, Bujs J. Bivalent binding on cells varies between anti-CD20 antibodies and is dose-dependent. MAbs. 2020; 12:1792673.

Platz für Notizen



# Monoklonale Antikörper

## Anti-CD52-Antikörper

# Monoklonale Antikörper

## Wirkstoffgruppe

### Anti-CD52-Antikörper

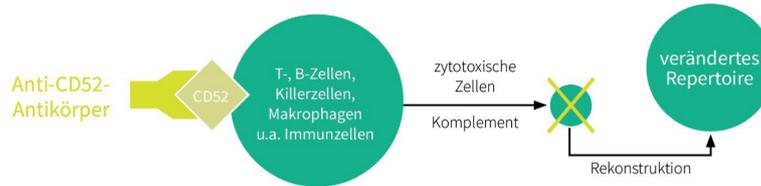
Humanisierte monoklonale Antikörper gegen das CD52-Oberflächenprotein auf Lymphozyten

## Wirkmechanismus

- Anti-CD52-Antikörper binden an das CD52-Oberflächenmolekül auf Immunzellen des adaptiven und angeborenen Immunsystems:
  - T- und B-Lymphozyten
  - natürliche Killerzellen
  - Monozyten
  - Makrophagen
  - dendritische Zellen
  - eosinophile Granulozyten

Dadurch kommt es zur

- Aktivierung von zytotoxischen Zellen und Komplement
- ausgeprägten und länger anhaltenden Verarmung der Zielzellen
- Reduktion von Autoimmunprozessen
- allmählichen Wiederherstellung (Rekonstitution) mit verändertem Immunzellrepertoire (mehr regulatorische T- und B-Zellen)



## Wissen für die Praxis

Viele mit Anti-CD52-Antikörper behandelte Patient\*innen benötigen jahrelang keine MS-Therapie mehr. Im Rahmen der Immunrekonstitution kann es noch nach längerer Zeit zu sekundären Autoimmunerkrankungen kommen.

DC = dendritische Zellen  
Mf = Makrophagen  
NK = natürliche Killerzellen

Quelle: Ruck T, Bittner S, Wiendl H, Meuth SG. Alemtuzumab in Multiple Sclerosis: Mechanism of Action and Beyond. Int J Mol Sci. 2015 Jul 20;16(7):16414-39.

Platz für Notizen



# Monoklonale Antikörper

## Anti-Integrin-Antikörper

# Monoklonale Antikörper

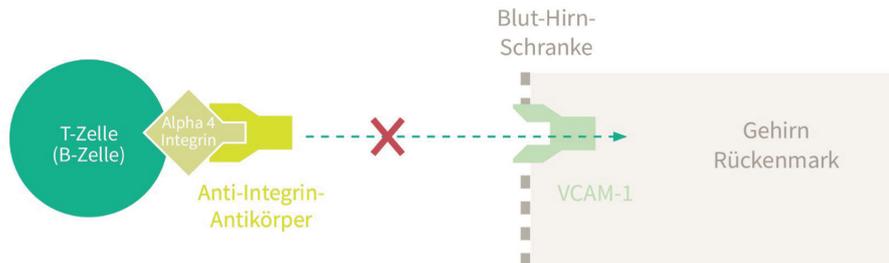
## Wirkstoffgruppe

### Anti-Integrin-Antikörper

Humanisierte monoklonale Antikörper gegen alpha4-Integrin auf der Oberfläche von Lymphozyten

## Wirkmechanismus

- Anti-Integrin-Antikörper binden an alpha4-Integrin auf Lymphozyten.
- Dies verhindert deren Andocken an das Protein VCAM-1 auf der inneren Oberfläche (Endothel) von Blutgefäßen.
- Damit hindern sie aktivierte Lymphozyten daran, durch die Blut-Hirn-Schranke in das Hirngewebe einzuwandern. Diese stehen dann dort nicht für Autoimmunprozesse zur Verfügung.
- Es werden insbesondere T-Zellen, in geringerem Maße auch B-Zellen aus dem Gehirn ferngehalten.
- Anti-Integrin-Antikörper haben einen schwach aktivierenden Effekt auf Lymphozyten im Blut. Dies dürfte ein Grund für eine vorübergehend verstärkte Krankheitsaktivität („Rebound“) nach Absetzen von Anti-Integrin-Antikörper bei einem Teil der Patient\*innen sein.



**Wissen für die Praxis**  
Die Adhäsionshemmung hat sich auch bei anderen Autoimmunerkrankungen als Therapieansatz etabliert.

Platz für Notizen



# Zytostatika

# Zytostatika

## Wirkstoffgruppe

## Topoisomerase-II-Hemmer

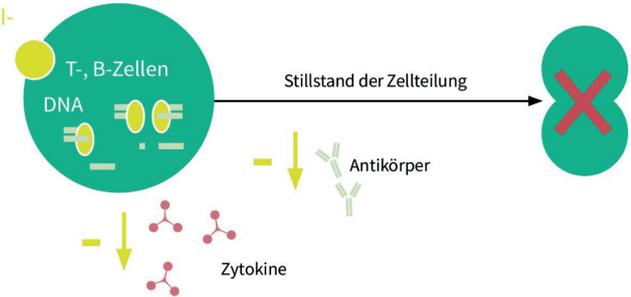
### Wirkmechanismus

- Topoisomerase-II-Hemmer lagern sich in die DNA von Lymphozyten ein.
- Es entstehen DNA-Strangbrüche, die Zellteilung kommt zum Stillstand und die Zelle stirbt ab.
- Insgesamt resultiert eine günstige Veränderung des Immunzellrepertoires.

Topoisomerase-II-Hemmer reduzieren

- die Produktion entzündungsfördernder Zytokine durch CD4-positive T-Zellen,
- die B-Zellzahl und damit die Antikörperproduktion,
- die Zerstörung von Myelin durch Makrophagen.

## Topoisomerase-II-Hemmer



### Wissen für die Praxis

Topoisomerase-II-Hemmer können das Risiko einer akuten Leukämie erhöhen. Sie dürfen bei MS nur eingesetzt werden, wenn es bei hochaktivem Verlauf keine alternative Therapieoption gibt.

Platz für Notizen



# Quellen

# Quellen

- 1 Rolla S et al. *Cells* 2020; 9: 1396.
- 2 Rammohan K et al. *Drugs* 2020; 80: 1901-28.
- 3 Yadav S et al. *J Mol Med (Berl)* 2019; 97: 463-72.
- 4 Wang Z et al. *Curr Med Chem* 2020; 27: 2979-93.
- 5 Fachinformation Gilenya® (Fingolimod); Dezember 2019.
- 6 Arnon R et al. *Isr Med Assoc J* 2019; 21: 151-7.
- 7 Aharoni R. *J Autoimmun* 2014; 54: 81-92.
- 8 Bar-Or A et al. *Drugs* 2014; 74: 659-74.
- 9 Wingerchuk D et al. *BMJ* 2016; 354: i3518.
- 10 Khoy K et al. *Front Immunol* 2020; 11: 549842.
- 11 Gelfand JM et al. *Neurotherapeutics* 2017; 14: 835-841.
- 12 Kappos L et al. *Lancet* 2011; 378: 1779-87.
- 13 Baker D et al. *EBioMedicine* 2017; 16: 41-50.
- 14 Gingeles S et al. *Cells* 2018; 8: 12.
- 15 Fernández-Velasco J et al. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021; 8: e940.
- 16 Florou D et al. *Brain Sci* 2020; 10: 758.
- 17 Pacheco-Fernandez A et al. *Neurology* 2018; 90 (15 Suppl) S52.003.
- 18 Gelfand J et al. *Neurotherapeutics* 2017; 14: 835-41.
- 19 Kappos L et al. *Lancet* 2011; 378: 1779-87.
- 20 Baker D, et al. *EBioMedicine* 2017; 16: 41-50.
- 21 Huck C et al. *J Neuroimmune Pharmacol* 2019; 14: 709-719.
- 22 Lamb Y. *Drugs* 2020; 80: 841-848.
- 23 Musella A et al. *Cells* 2020; 9:1290.
- 24 Kipp M et al. *Cells*. 2020; 9: 1771.
- 25 Chan A et al. *CNS Drugs* 2016; 30: 41-51.

01/2023

Platz für Notizen

---

---

---