

Asthma bronchiale

Beim Asthma bronchiale kommt es infolge einer Bronchienverengung bei bronchialer Überempfindlichkeit zu anfallsweise auftretender Atemnot. Die Ursache für Asthma bronchiale ist eine lokale Entzündung. Die Folgen sind Dyspnoe einschließlich erhöhtem Atemwiderstand, Hypersekretion, Hustenanfälle und langfristiges Remodelling der Bronchien. Die Entzündung kann durch eine zugrunde liegende Allergie gegen z.B. Pollen oder Hausstaub ausgelöst werden und ist vor allem durch Bildung allergenspezifischer IgE und nachfolgender Mastzelldegranulation charakterisiert. Alternativ können Noxen, wie z. B. Rußpartikel, Rauchen, kalte Luft und Chemikalien, ursächlich für die Entzündung sein (nicht allergisches Asthma). Die durch IgE und Mastzelldegranulation ausgelösten allergischen Reaktionen werden häufig begleitet von einer Typ-2-Entzündung wie bei nicht allergischem Asthma. Diese wird vermittelt durch die Aktivierung antigenspezifischer T_H2 -Zellen, welche IL-4, IL-5 und IL-13 abgeben, und durch die Aktivierung lymphoider Zellen, welche ebenfalls IL-5 und IL-13 freisetzen. So werden proinflammatorische eosinophile Granulozyten und glatte Muskelzellen aktiviert, die Epithelbarriere geschwächt und langfristige Umbauprozesse und Hypersekretion hervorgerufen. Mit der Entzündung geht eine Überempfindlichkeit der Bronchien gegen spasmogene Reize einher. Deshalb können neben dem Antigen andere Stimuli Asthmaanfälle auslösen (► Abb. 45.2A), z. B. Pharmaka wie β -Blocker oder COX-Hemmer (S.208).

Pharmakotherapie

Ziel der Therapie (► Abb. 45.2B) ist, Asthmaanfälle zu verhindern und eine nachhaltige Remission zu erreichen.

► **Stufenschema.** Das Stufenschema (► Abb. 45.2B) zeigt die bevorzugten Substanzen für die Therapie Erwachsener.

Stufe 1: Medikamente der Wahl zur Behandlung eines Asthmaanfalls sind rasch und kurzwirksame, inhalativ angewendete β_2 -Sympathomimetika wie Salbutamol, Fenoterol oder Terbutalin. Ihre Wirkung tritt wenige Minuten nach der Inhalation ein und hält 4–6 Stunden an.

Stufe 2: Ist ein β_2 -Mimetikum häufiger als 2-mal pro Woche nötig, wird zur Entzündungshemmung ein inhalatives Glukokortikoid in niedriger Dosis einbezogen und evtl. auch der Leukotrien-Rezeptor-Antagonist (LTRA) **Montelukast** (S.374). Leukotriene tragen zu inflammatorischen Prozessen, der Gefäßper-

meabilität und der Bronchokonstriktion bei Asthma bei.

„Kortison-Angst“ ist bei sachgerechter inhalativer Anwendung von Glukokortikoiden mit hoher präsystemischer Elimination (z. B. Beclometason, Budesonid) nicht begründet (S.248). Der Erfolg der entzündungshemmenden Therapie lässt sich an der Verringerung der notwendigen inhalativen β_2 -Mimetika messen.

Stufe 3: Die dauerhafte Bronchodilatation wird einbezogen. Bevorzugt wird die lokale Kombination eines langwirksamen inhalativen β_2 -Mimetikums, z. B. Salmeterol oder Formoterol, mit einem Glukokortikoid. Zusätzlich werden langwirksame Anticholinergika, wie z. B. Tiotropiumbromid, verabreicht und, wie in Stufe 2 auch, der LTRA Montelukast.

Stufe 4: Die inhalative Dosis des Glukokortikoids und des β_2 -Mimetikums wird erhöht, die anderen Optionen werden in Kombination beibehalten.

Stufe 5: Die Intensität der Therapie wird weiter gesteigert, entweder durch weitere Steigerung der Glukokortikoid-Dosis oder durch Einsatz von Biologika (s.u.). Die orale Gabe eines Glukokortikoids erfolgt erst, wenn mit den Biologika kein ausreichender Erfolg erzielt wurde. Für allergisches Asthma eignet sich **Omalizumab**, ein Antikörper gegen IgE, der die Aktivierung der Mastzellen verhindert. Bei allergischem Asthma mit erhöhter T_H2 -Aktivität kommt IL-4 und IL-13 eine wichtige Rolle zu, da diese Interleukine B-Zellen direkt stimulieren. **Dupilumab** blockiert die α -Untereinheit der IL-4- und IL-13-Rezeptoren. Bei Patient*innen mit schwerem eosinophilem Asthma sind Antikörper gegen IL-5 sinnvoll. **Mepolizumab**, **Reslizumab** und **Depemokimab** (extrem langwirksam, 2x jährlich) hemmen IL-5, **Benralizumab** blockiert direkt den IL-5-Rezeptor, sodass damit die Aktivierung und Vermehrung von eosinophilen Granulozyten gebremst werden. **Tezepelumab** inhibiert das Zytokin Thymus-Stroma-Lymphopoietin (TSLP). TSLP spielt in der Pathophysiologie von allergischem und Typ-2-Asthma eine übergeordnete Rolle (► Abb. 45.2A).

► **Weitere Medikamente zur Dauertherapie.** Der Mastzellstabilisator Cromoglykat hat eine schwache entzündungshemmende Wirkung. Er wird inhalativ appliziert und ist gut verträglich (geringe Bioverfügbarkeit aus dem Magen-Darm-Trakt).

► **Maßnahmen bei schwerem Asthmaanfall**

- β_2 -Agonist inhalativ in höherer Dosis
- Glukokortikoid peroral in hoher Dosis
- Sauerstoffzufuhr

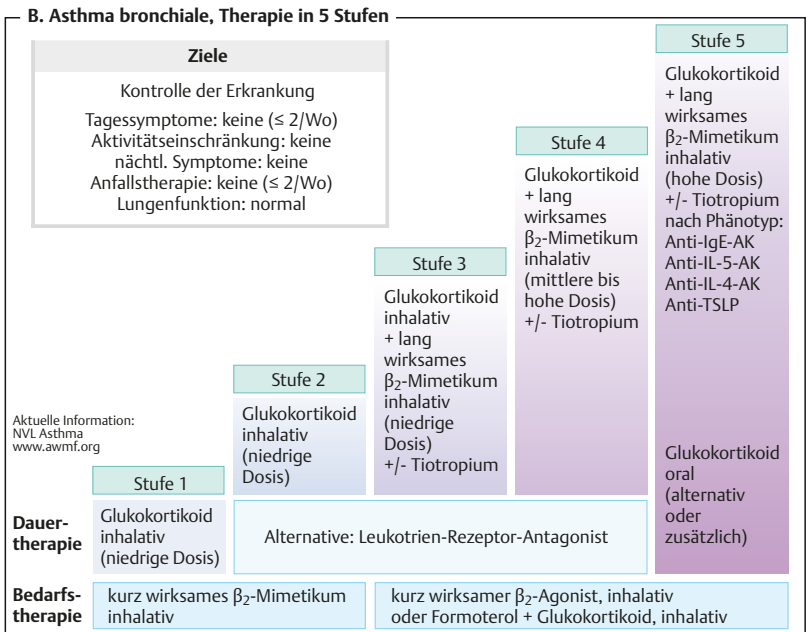
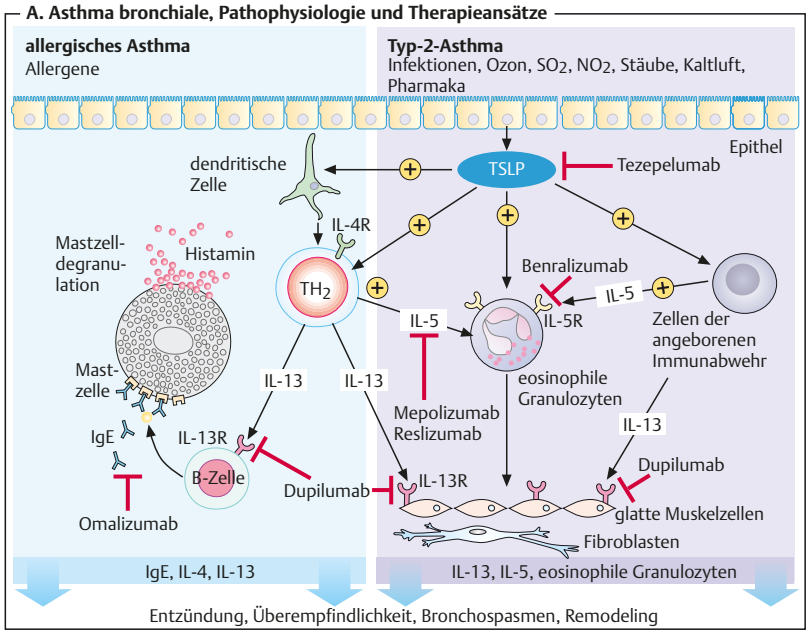


Abb. 45.2

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung („chronic obstructive pulmonary disease“, COPD) beruht auf einer abnormen Entzündungsreaktion der Atemwege auf schädliche Gase und Partikel. Die COPD ist gekennzeichnet durch eine dauerhafte und fortschreitende Verminderung des Atemstroms, welche auch durch β_2 -Sympathomimetika nicht völlig aufgehoben werden kann. Die Diagnose COPD kann aufgrund der Anamnese, der Symptome (Belastungsdyspnoe, Husten, Auswurf) und einer Lungenfunktionsprüfung vor und nach einer Bronchodilatation gestellt werden.

► **Pathophysiologie.** Zigarettenrauchen ist der häufigste Auslöser. Diese Ursache ist im Prinzip leicht auszuschalten – im Gegensatz zur Belastung durch offenes Herdfeuer in Einraumbewohnungen armer Bevölkerungsschichten in Entwicklungsländern.

Die Kriterien einer chronischen Bronchitis sind in ► Abb. 45.3A aufgeführt.

Die COPD hingegen ist Ausdruck einer unangemessenen, überschießenden Entzündung.

Die abnorme Entzündungsreaktion geht mit schädlichen Umbauvorgängen einher (► Abb. 45.3A). Das Lungenemphysem („Blählung“ mit größeren luftgefüllten Hohlräumen) beruht nur zum Teil auf einer Überblähung infolge gestörter Ausatmung. Hinzu kommt der Untergang der Wände der kleinen Lungenbläschen (Alveolarsepten), die so zu größeren Hohlräumen verschmelzen. Hinzu kommt der Euler-Liljestrand-Reflex, eine Engstellung der Arteriole in schlecht ventilierten Lungenabschnitten. Die chronische Überbelastung des rechten Herzens führt auf die Dauer zu dessen Insuffizienz (Cor pulmonale).

Extrapulmonale Erscheinungen treten mit fortschreitender Erkrankung auf, z. B. Kachexie (Auszehrung), Skelettmuskeltrophie, Osteoporose, Depression.

Gefürchtet sind plötzlich auftretende, zum Teil dramatische Verschlechterungen der Atemnot („Exazerbationen“), die häufig mit Atemwegsinfektionen einhergehen.

Typische Todesursachen bei COPD sind Ateminsuffizienz und Rechtsherzinsuffizienz. Hinzu kommt das Bronchialkarzinom.

Pharmakotherapie

Ein Aufhalten der verhängnisvollen pathophysiologischen Entwicklung ist nur durch Expositionsprophylaxe möglich: Verzicht auf das Rauchen!

Influenza- und ggf. Pneumokokken-Schutzimpfung schützen vor den entsprechenden Atemwegsinfektionen mit den drohenden Exazerbationen.

Medikamentös eingesetzt werden insbesondere β_2 -Sympathomimetika und Muskarin-Rezeptor-Antagonisten als **Bronchodilatoren** (► Abb. 45.3B) sowie Glukokortikoide zur **Entzündungshemmung**.

Muskarin-Rezeptor-Antagonisten können als kurz wirkende, z. B. Ipratropium, oder länger wirkende Substanzen, z. B. Tiotropium, appliziert werden. Auch bei inhalativer Anwendung zählen zu den typischen Nebenwirkungen u. a. Mundtrockenheit, Harnverhalt, Winkelblockglaukom und Tachykardie. **β_2 -Sympathomimetika** können ebenfalls nach ihrer Wirkdauer klassifiziert werden, als Nebenwirkung sind u. a. Arrhythmie, Tremor und Hypokaliämie zu beachten. Beide Wirkprinzipien zur Bronchodilatation können kombiniert werden. Angesichts der erfolgten Umbauvorgänge können Bronchodilatoren eine gewisse Linderung, aber (anders als beim Asthma bronchiale) keine Normalisierung des Atemstroms herbeiführen.

Inhalative **Glukokortikoide** (S. 320) haben v. a. das Ziel, Exazerbationen zu verhindern. Hier können als Nebenwirkungen Kandidose, Heiserkeit, Hautveränderungen und Pneumonien auftreten. Bei bereits eingetretener Exazerbation werden systemische, hoch dosierte Glukokortikoide eingesetzt. Zur Entzündungshemmung kommt eventuell auch Roflumilast, ein Phosphodiesterase-4-Inhibitor zur peroralen Gabe, infrage. Auch der Anti-IL-5-Antikörper Mepolizumab wird bei schwerer COPD mit Beteiligung von eosinophilen Granulozyten eingesetzt (S. 376).

Die Therapie erfolgt nach dem **Schweregrad der Erkrankung** (► Abb. 45.3C), welcher nach dem Exazerbationsrisiko mittels validierter Fragebögen erfasst wird. Bei leichter mittelgradiger COPD (Stadium A oder B) kommen vor allem Bronchodilatoren in kurzwirksamer (A) oder langwirksamer Form (B) zum Einsatz. Bei Atemwegsinfektionen müssen geeignete Antibiotika gegeben werden. Bei schwerer COPD mit Exazerbationen (Stadium C oder D) werden zusätzlich inhalative Glukokortikoide appliziert.

Die Pharmakotherapie kann zu einer Linderung der Symptome, Reduktion von Exazerbationen sowie zur Verbesserung der Lebensqualität und Leistungsfähigkeit führen. Der Verlust der Lungenfunktion kann durch die bisher verfügbaren Medikamente nicht gebremst werden.

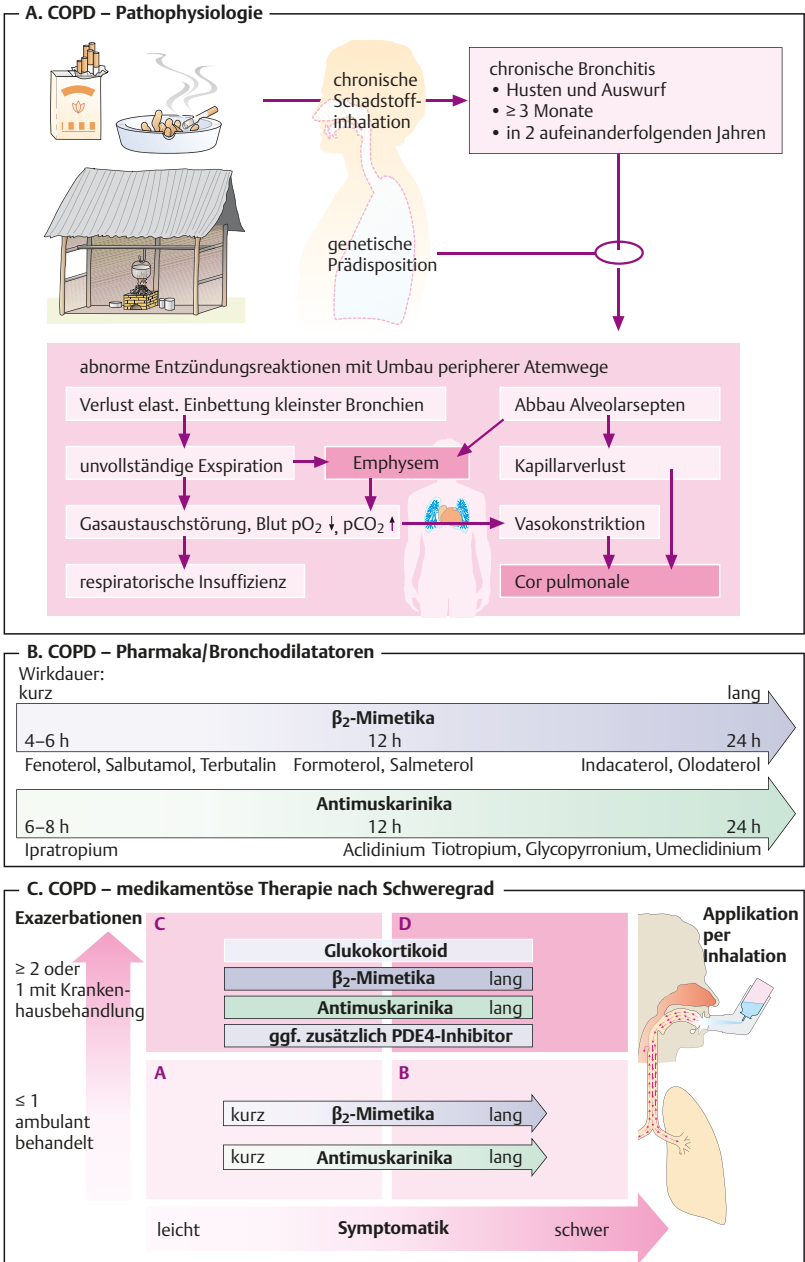


Abb. 45.3

Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis ist eine fortschreitende entzündliche Gelenkerkrankung, die schubweise immer mehr Gelenke, vorwiegend die kleinen Gelenke der Finger und Zehen, befällt. Dem Geschehen liegt eine Autoimmunreaktion zugrunde, die zu einer Entzündung der Synovialmembran der Gelenke führt (► Abb. 45.4A).

► **Pathophysiologie.** Verschiedene Antigene, darunter mit der Aminosäure Citrullin modifizierte Peptide, werden von antigenpräsentierenden Zellen aufgenommen und T-Lymphozyten werden aktiviert und proliferieren. In der Wechselwirkung zwischen Lymphozyten und Makrophagen steigert sich die Intensität der Entzündung. Von den Makrophagen werden zahlreiche entzündungsfördernde Botenstoffe abgegeben, wichtig sind die Zytokine Interleukin-(IL)-1, Interleukin-(IL)-6 und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α). TNF- α vermag eine Vielzahl von proinflammatorischen Wirkungen auszulösen (► Abb. 45.4A), die in der Abwehr von Infektionserregern günstig sind, bei der rheumatoiden Arthritis jedoch schaden. Die Entzündungsreaktion steigert die Makrophagen- und Lymphozytenaktivität und ein Circulus vitiosus kommt in Gang. Synoviale Fibroblasten proliferieren, setzen destruktive Enzyme frei, das charakteristische Pannusgewebe wuchert, der Gelenknorpel und der darunterliegende Knochen werden zerstört. Extraartikuläre Begleiterkrankungen können hinzukommen. Der Krankheitsprozess ist mit starken Schmerzen und einer Einschränkung der Beweglichkeit verbunden.

Pharmakotherapie

Die Symptome der Entzündung und die Schmerzen können durch COX-Inhibitoren zwar akut gemildert werden, sie können das Fortschreiten der Erkrankung und den strukturellen Schaden in den betroffenen Gelenken jedoch nicht verhindern.

Als Basis für die Therapie sollten **krankheitsmodifizierende Pharmaka (DMARDs)** eingesetzt werden, die das Fortschreiten der Erkrankung bremsen (► Abb. 45.4A, B). Mittel der Wahl ist Methotrexat in Kombination mit einem Glukokortikoid. **Methotrexat** wirkt hemmend auf die Lymphozytenproliferation. Im Gegensatz zur Tumorthherapie (S. 304) wird Methotrexat bei rheumatoider Arthritis in niedriger Dosis (Start 1x/Woche 15 mg p.o. oder s.c.) gegeben. Zur Verminderung der Nebenwirkungen (Lebertoxizität, Übelkeit, Stomatitis) wird 24 Stunden nach einer Methotrexatgabe Folsäure appliziert. Da der antiphlo-

gistische und krankheitsmodifizierende Effekt von Methotrexat erst nach Wochen eintritt, wird zu Beginn der Therapie ein **Glukokortikoid** hinzugegeben (z. B. 30 mg Prednisolon/Tag p.o.). Um unerwünschte Kortikoidwirkungen zu vermeiden, wird dieses innerhalb der ersten 6 Monate auf eine niedrige Dosis (im Bereich der Cushing-Schwelle, ca. 5–7,5 mg Prednisolon) reduziert. Durch die Kombination von Methotrexat mit einem Glukokortikoid kann innerhalb der ersten Monate bei 3 von 4 Personen eine Remission erzielt werden. Kommt es 3 Monate nach Therapiebeginn zu keiner Besserung bzw. nach einem halben Jahr zu keiner Remission, sollte ein weiteres krankheitsmodifizierendes Pharmakon ergänzt werden.

Bei unzureichendem Ansprechen (oder Kontraindikation gegen Methotrexat) können Leflunomid oder **Sulfasalazin** eingesetzt werden (► Abb. 45.4B). **Leflunomid**, welches (über eine Hemmung der Dihydroorotat-Dehydrogenase) die zelluläre Bereitstellung von Pyrimidin-Nukleotiden in den Lymphozyten vermindert, hemmt die Lymphozytenproliferation. Der Wirkmechanismus von Sulfasalazin ist nicht vollständig bekannt.

Neuere Therapiestrategien zielen auf die Hemmung verschiedener Zytokine oder gezielter Interferenz mit der Autoimmunreaktion. Die Antikörper **Infliximab**, **Adalimumab**, **Certolizumab pegol** und **Golimumab** sowie das Fusionsprotein **Etanercept** fangen TNF- α -Moleküle ab, sodass diese nicht mit den membranständigen Rezeptoren der Erfolgszellen interagieren können. **Anakinra** ist das rekombinante Analogon zum körpereigenen Interleukin-1-Antagonisten. **Sarilumab** und **Tocilizumab** blockieren Interleukin-6-Rezeptoren. Weitere Angriffspunkte sind die Januskinasen (JAK), die intrazelluläre Signale der IL-6- und anderer Zytokinrezeptoren vermitteln. **Baricitinib** und **Tofacitinib** hemmen JAK in Lymphozyten, sie können peroral appliziert werden. **Abatacept** blockiert als Fusionsprotein des CTLA-4 mit einem IgG-Fc-Teil die T-Zell-Aktivierung durch antigenpräsentierende Zellen. **Rituximab** richtet sich als monoklonaler Antikörper gegen das CD-20-Protein von B-Lymphozyten. Rituximab führt zur Elimination von B-Zellen und vermindert die Bildung der Autoantikörper (ACPA [Antikörper gegen zyklisch citrullinierte Peptide], Rheumafaktor).

Aufgrund der Hemmung des Immunsystems können alle krankheitsmodifizierenden Pharmaka die Immunabwehr in unterschiedlichem Ausmaß schwächen. Eine erhöhte Infektionsanfälligkeit, Reaktivierung chronischer Virusinfektionen oder verminderte Impfreaktionen sind zu beachten.

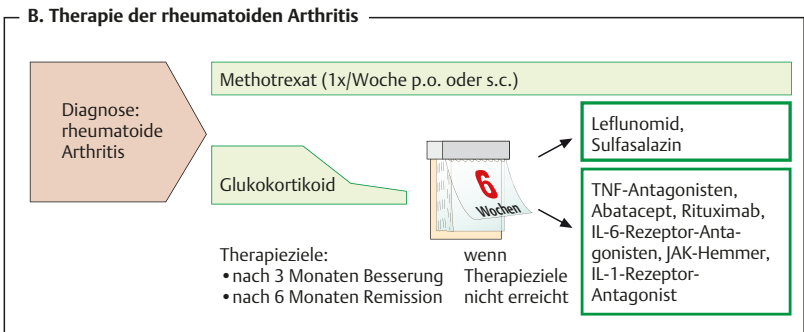
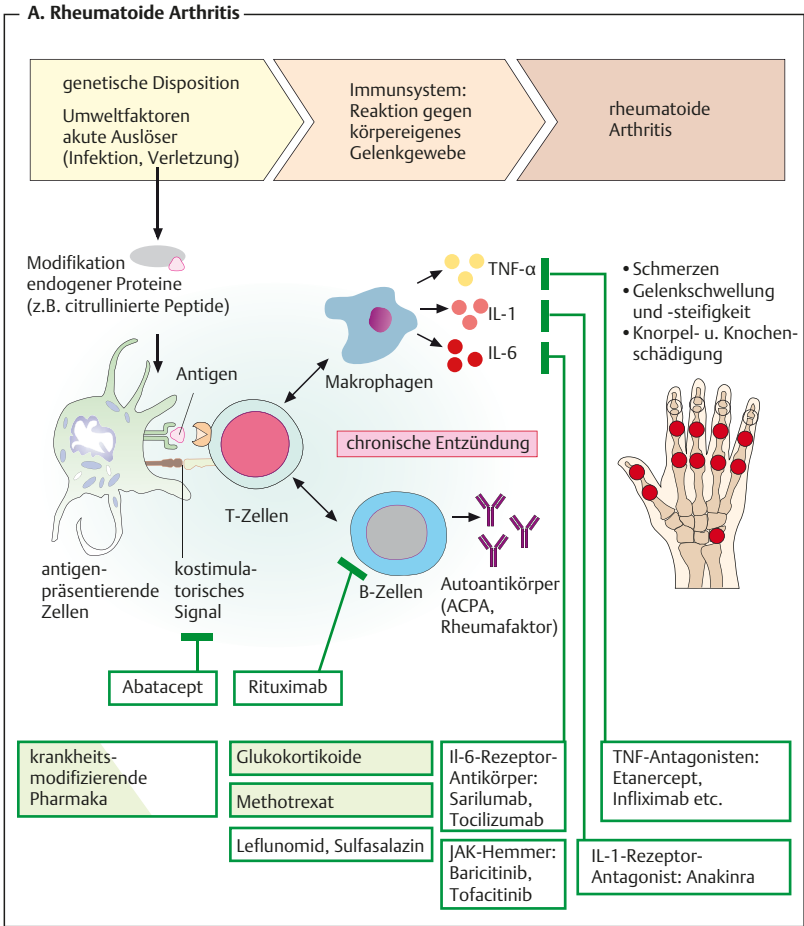


Abb. 45.4

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Morbus Crohn („Ileitis terminalis“) und **Colitis ulcerosa** sind chronische, schubweise verlaufende Darmerkrankungen, die mit Durchfall einhergehen, das Wohlbefinden des Betroffenen stark beeinträchtigen und zu schwerwiegenden Komplikationen führen können. Klinisch unterscheiden sich beide Erkrankungen insbesondere durch ihre Lokalisation im Gastrointestinaltrakt und die unterschiedliche Ausbreitung der Entzündung in der Darmwand (► Abb. 45.5C).

Nach dem heutigen Kenntnisstand sind diese Erkrankungen Ausdruck einer gestörten Abwehrfunktion der Darmmukosa gegenüber Darmbakterien.

► Pathophysiologie (► Abb. 45.5B).

Der menschliche Darm wird von Tausenden verschiedener Arten von Mikroorganismen besiedelt. Der Wirtorganismus bietet den Bakterien Lebensraum, die physiologische Darmflora schützt ihn vor der Ansiedlung pathogener Keime. Andererseits sind die Mikroorganismen durchaus aggressiv und müssen vom Organismus mittels seiner Mukosabarriere am Eindringen in die Darmwand gehindert werden.

Ganz innen liegt die Schleimschicht, in welche antibiologisch wirkende Defense (angeborene Immunabwehr) und IgA-Antikörper (erworbene, spezifische Immunabwehr) sezerniert werden (► Abb. 45.5B). Bakterielle Antigene, beispielsweise das Flagellin der bakteriellen Geißel, vermögen die Darmepithelzellen mithilfe von zellmembranständigen „toll-like receptors“ (TLR, angeborene Abwehr) zu erkennen. In das Zytosol gelangte Antigene, z. B. Muramylpeptide der Bakterienwand, können mittels „NOD-like receptors“ (NLR, angeborene Abwehr) erfasst werden. Die Epithelzellen wehren sich, indem sie ihre Defensinproduktion steigern und Chemokine absondern, womit sie neutrophile Granulozyten zu Hilfe holen. Das Immunsystem sondiert darüber hinaus präventiv die Situation jenseits der Mukosabarriere: Dendritische Zellen, der Makrophagenreihe zugehörig, nehmen mithilfe ihrer in das Lumen vorgestreckten Fortsätze Antigene auf, in den Epithelverbund eingebaute M-Zellen schleusen Bakterien zu darunterliegenden Makrophagen. Die eingesammelten Antigene werden im lymphatischen Gewebe präsentiert, was die erworbene Immunabwehr in Form von T-Helfer-Lymphozyten und B-Zellen auf den Plan ruft. Wird eine Immunreaktion aber zu stark, können Botenstoffe der Entzündung wie der Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) die Epithelzellen veranlassen, die Dichtigkeit von Tight

Junctions zu vermindern, sodass Extrazellulärflüssigkeit in das Darmlumen übergeht und eine Diarrhö entsteht.

Pharmakotherapie

Zur Behandlung eines **akuten Schubs** werden vor allem Glukokortikoide sowie bei leichteren Schüben Sulfasalazin/Mesalazin eingesetzt (► Abb. 45.5B). **Glukokortikoide** wie Budesonid (S.250), die nach oraler Gabe oder Zufuhr mittels Einlauf eine hohe Konzentration an der Schleimhaut erreichen, aber wegen ihrer präsystemischen Elimination in der Leber systemisch wenig wirksam sind, können als eine Lokalthherapie angesehen werden. Bei schweren Formen kommt auch die systemische Gabe von Prednisolon in Betracht.

Langfristige Ziele der Therapie sind die Verhinderung von akuten Schüben, der Remissionserhalt ohne Glukokortikoide und die Verbesserung der Lebensqualität.

Sulfasalazin (► Abb. 31.4C, Salazosulfapyridin) wird bei Colitis ulcerosa und Ileitis terminalis eingesetzt. Die Darmbakterien zerlegen die Substanz in das Sulfonamid Sulfapyridin und in **Mesalazin** (5-Aminosalicylsäure). Letzteres ist offenbar der antientzündliche Wirkstoff (Hemmung der Synthese von Interleukin-1, Tumornekrosefaktor- α , Leukotrienen), muss aber an der Darmschleimhaut in hoher Konzentration vorliegen. Die Kopplung an das Sulfonamid verhindert die frühzeitige Resorption in höheren Dünndarmabschnitten. Das Sulfonamid wird nach der Spaltung resorbiert und kann typische Nebenwirkungen auslösen. Mesalazinpräparate mit verzögerter Freisetzung erlauben den Verzicht auf das Sulfonamid.

Im Rahmen der Remissionstherapie wird nach Möglichkeit auf Glukokortikoide verzichtet, da diese langfristig zu viele Nebenwirkungen auslösen können. Zum Einsatz kommen daher verschiedene **Immunmodulatoren** (► Abb. 45.5B). Eine besondere Rolle spielen Antikörper gegen den Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), z. B. **Infliximab** (S.380), Adalimumab, Certolizumab pegol und Golimumab. **Januskinase-Inhibitoren** (z. B. Tofacitinib, Filgotinib, Upadacitinib) hemmen die intrazelluläre Signalweiterleitung in T-Lymphozyten. Ebenfalls antiinflammatorisch wirken Antikörper gegen Interleukin-12 bzw. -23 (z. B. Ustekinumab, Guselkumab, Mirikizumab, Risankizumab). Weitere Angriffspunkte der Therapie sind die Blockade der Lymphozytenmigration aus Lymphknoten durch Sphingosin-1-Phosphat-(S1P-) Rezeptormodulatoren (z. B. Ozanimod) sowie die Blockade der Leukozytenmigration aus den Blutgefäßen in das Darmgewebe durch Hemmung des Integrins $\alpha 4 \beta 7$ durch Vedolizumab.

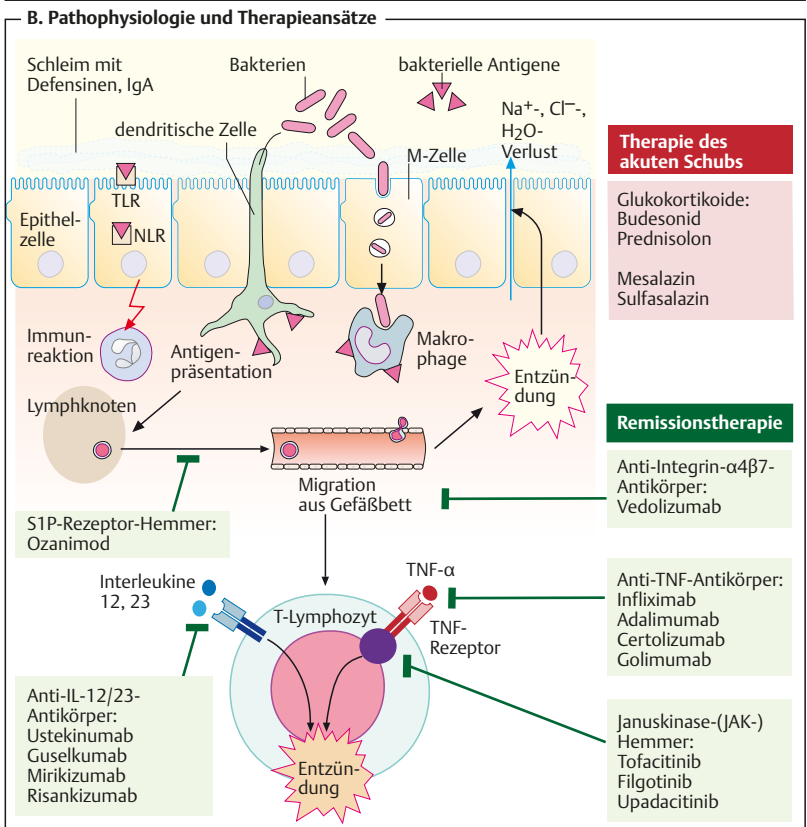
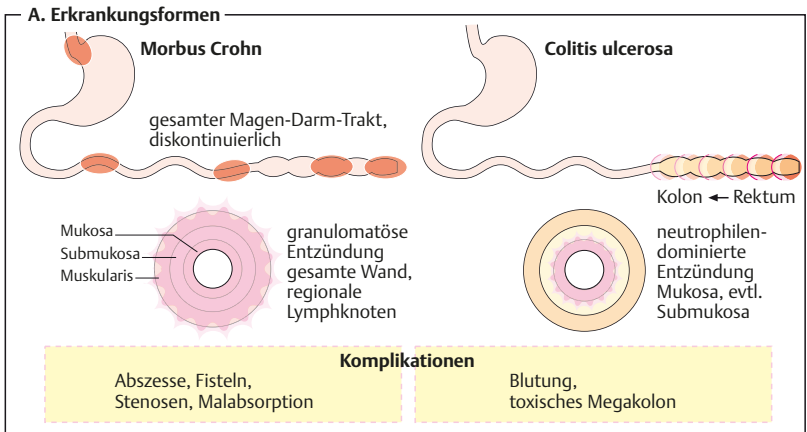


Abb. 45.5

Multiple Sklerose

Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung des ZNS. Die Erkrankung führt zu ZNS-Läsionen, die in Schüben auftreten oder sich progressiv entwickeln. Die Symptome sind vielfältig und betreffen motorische wie sensorische Funktionen.

Es werden drei Verlaufsformen unterschieden:

- schubförmig remittierende MS (ca. 80 % aller Fälle): typisch sind klinische Schübe mit Remissionen der Symptome
- sekundär progrediente Form (ca. 15 %)
- primär progrediente MS (ca. 5 %): Progression der Erkrankung von Anfang an

Verschiedene Trigger werden als Ursache für eine Aktivierung des Immunsystems vermutet (► Abb. 45.6A). Autoantigene werden von antigenpräsentierenden Zellen (dendritische Zellen) erkannt, die periphere T- und B-Lymphozyten aktivieren. Autoreaktive Immunzellen dringen in das ZNS ein und greifen dort die von den Oligodendrozyten gebildeten Myelinscheiden der Axone an. So werden fokale entzündliche Prozesse im ZNS initiiert, die häufig schubförmig verlaufen. Die Entzündung kann abklingen, Reparaturprozesse setzen ein, Ersatz-Oligodendrozyten können gebildet werden, eine Glianarbe entsteht.

Therapie des akuten Schubs

Im akuten Schub werden für 3–5 Tage **Glukokortikoide** intravenös in sehr hoher Dosis (500–1000 mg Methylprednisolon/Tag) verabreicht. Glukokortikoide (S. 248) besitzen eine breite und intensive entzündungshemmende Wirksamkeit. Sie sind bei kurzfristiger Anwendung gut verträglich.

Immuntherapie

Ziel der Immuntherapie (► Abb. 45.6B) ist es, die Häufigkeit der Schübe zu senken, die Krankheitsprogression zu verlangsamen und die Lebensqualität zu verbessern. Eine Heilung der MS ist aktuell nicht möglich. Die Immuntherapeutika lassen sich nach zunehmender Wirkstärke in drei Gruppen einteilen: In Gruppe 1 wird die Schubrate um ca. 30–50 % reduziert, in Gruppe 2 um ca. 50–60 % und in Gruppe 3 um > 60 %.

► **Gruppe 1. β -Interferone** verbessern die Funktion der Blut-Hirn-Schranke und mindern damit das Eindringen von autoreaktiven Immunzellen in das ZNS.

Dimethylfumarat wirkt immunmodulatorisch, indem es die Aktivität von dendritischen

Zellen, Lymphozyten und Astrozyten reguliert. Diroximelfumarat wurde als Prodrug entwickelt mit dem Ziel, die gastrointestinale Verträglichkeit zu verbessern.

Glatirameracetat ist aus synthetischen Peptiden zusammengesetzt, die dem basischen Myelinprotein von Oligodendrozyten ähneln. Offenbar vermag es, die Lymphozytenaktivierung zu verhindern.

Teriflunomid, aktiver Metabolit von Leflunomid (S. 380), hemmt die Proliferation von Lymphozyten, indem es das Enzym Dihydroorotatdehydrogenase, welches essenziell für die DNA-Synthese ist, hemmt.

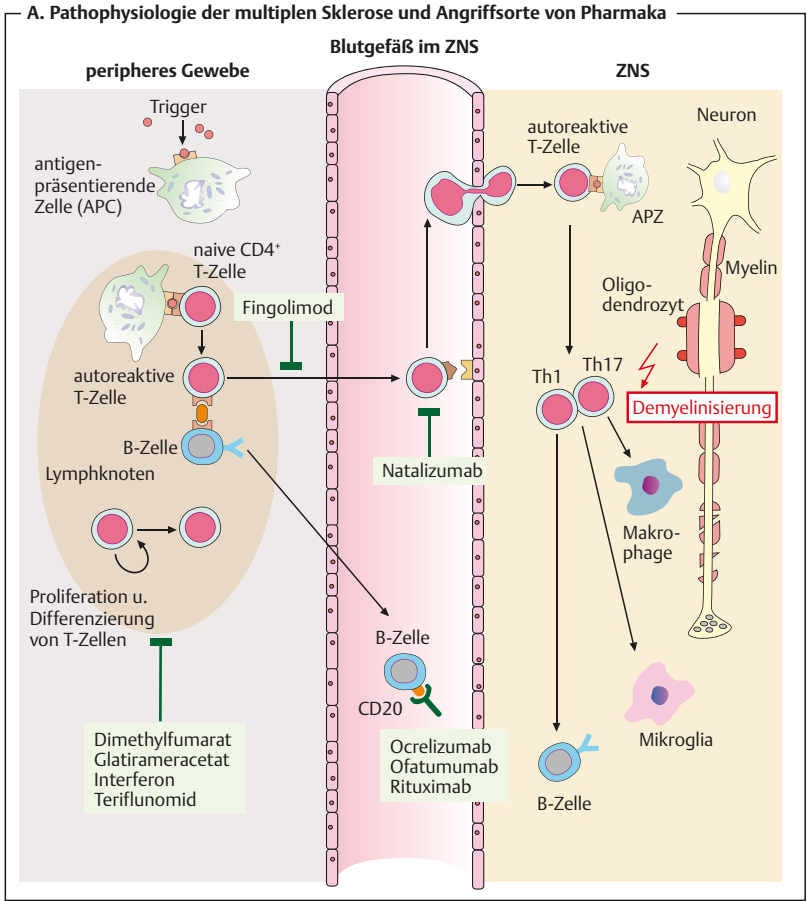
► **Gruppe 2. Cladribin** wird als falscher Baustein in die DNA proliferierender Zellen, v. a. von Lymphozyten, eingebaut. Es bremst die DNA-Synthese und löst die Apoptose der betroffenen Zellen aus.

S1P-Rezeptormodulatoren wie Fingolimod und weitere Substanzen beeinflussen den Sphingosin-1-phosphat-(S1P-)Rezeptor, einen G-Protein-gekoppelten Rezeptor (GPCR). Dieser vermittelt normalerweise die Freisetzung von Lymphozyten aus lymphatischem Gewebe. Fingolimod wird zunächst durch Phosphorylierung zu einem S1P-Agonisten aktiviert. Fingolimod-Phosphat legt folglich den Rezeptor still und sorgt damit dafür, dass der Austritt von Lymphozyten aus den Lymphknoten blockiert wird. Weitere S1P-Rezeptormodulatoren wurden zugelassen: Ponesimod, Siponimod (sowie zur Therapie der Colitis ulcerosa: Etrasimod, Ozanimod (S. 382)).

► **Gruppe 3. CD20-Antikörper** (Ocrelizumab, Ofatumumab, Rituximab, Ublituximab) besetzen das Oberflächenantigen CD20 auf B-Lymphozyten, lösen eine Apoptose der B-Zellen aus und führen damit zu B-Zell-Depletion. Abhängig vom Ausmaß der Reduktion der B-Zellen resultiert eine starke Immunsuppression mit erhöhtem Infektionsrisiko.

Natalizumab ist ein humanisierter Antikörper gegen die α 4-Untereinheit von Integrinen, die als Adhäsionsmoleküle auf Endothelzellen den Übertritt von Lymphozyten aus den Blutgefäßen in das ZNS ermöglichen. Eine seltene, aber sehr gefährliche Nebenwirkung ist die progressive multifokale Leukenzephalopathie. Diese beruht auf der Enthemmung des JC-Virus (J.C.: Initialen des Patienten, bei dem das Virus erstmalig isoliert wurde).

Alemtuzumab erkennt das Oberflächenprotein CD52 auf zirkulierenden T- und B-Zellen, die dadurch depletiert werden. Aufgrund möglicher schwerer Nebenwirkungen (Infektionen, Autoimmunerkrankungen) ist es ein Mittel der Reserve.



B. Therapie der multiplen Sklerose

akuter Schub	schubförmig remittierende MS		
Schubtherapie	Immuntherapie		
Glukokortikoide (Methylprednisolon 500–1000 mg/d i.v.)	Gruppe 1 Dimethylfumarat Glatirameracetat Interferon Teriflunomid	Gruppe 2 Cladribin Fingolimod	Gruppe 3 Alemtuzumab Natalizumab Ocrelizumab Ofatumumab Rituximab

Abb. 45.6