

H. Wiendl¹ · O. Neuhaus¹ · L. Kappos² · R. Hohlfeld^{1,3}

¹Max-Planck-Institut für Neurobiologie, Abteilung Neuroimmunologie, Martinsried

²Neurologisch-Neurochirurgische Poliklinik der Universität Basel

³Institut für Klinische Neuroimmunologie, Ludwig-Maximilians-Universität, München

Multiple Sklerose

Aktuelle Übersicht zu fehlgeschlagenen und abgebrochenen Therapiestudien

Zusammenfassung

Neue immunbiologische Erkenntnisse haben zusammen mit Fortschritten in der Biotechnologie, Verbesserungen im Design von Medikamentenstudien und Entwicklung der Kernspintomographie zu einer Vielfalt prüfbarer Therapieansätze bei der multiplen Sklerose geführt. Neben erfolgreichen immunmodulatorischen Therapien gibt es jedoch einige Fehlschläge: Trotz eindrucksvoller tierexperimenteller Daten, überzeugender Konzepte oder gar Erfolg versprechender Phase-I/II-Studien erbrachten die untersuchten Medikamente letztendlich keine positive Wirkung oder zeigten unerwartete schwere Nebenwirkungen. Dieser Artikel gibt eine aktuelle Zusammenstellung von Therapiestudien, die fehlgeschlagen sind oder aus anderen Gründen abgebrochen wurden.

Im Zentrum steht die Blockierung des TNF- α , die in 2 Studien (Lenercept, Infliximab) sogar zu negativen Effekten geführt hatte. Diese Resultate werfen kritische Fragen bezüglich Läsionspathogenese und Wertigkeit der Kernspintomographie in der Beurteilung klinischer Therapieeffekte auf. Außerdem werden die Studien für die immun-suppressiven Agenzien Linomid, Deoxyspergualin, Sulfasalazin und Cladribin, für die Zytokine Interleukin-10 und TGF- β 2, die Studien zur Remyelinisierung durch intravenöse Immunglobuline (IVIg), zur oralen Toleranzinduktion und zur extrakorporalen Photo-pherese diskutiert.

Schlüsselwörter

Multiple Sklerose · TNF- α -Antagonisten · Lenercept · Infliximab · Linomid · Deoxyspergualin · Sulfasalazin · IL-10 · TGF- β 2 · IVIg · Orale Toleranz · Extrakorporale Photo-pherese · Cladribin · APL · Altered peptide ligands

Basierend auf dem wachsenden immunpathogenetischen Verständnis der multiplen Sklerose (MS) entstand mithilfe der modernen Biotechnologie ein wachsendes Arsenal potenzieller Therapeutika, die sich im Sinne einer "Spezifitätspyramide" von genereller Immunsuppression bis hin zur spezifischen Blockierung von T-Zell-Rezeptor – Peptid – MHC-Komplexen ("major histocompatibility complex") erstrecken [1]. Hinzu kommen die bedeutsamen Fortschritte in der Methodik und der Durchführung klinischer Studien bei der MS unter Einbeziehung der Kernspintomographie (MRI) als "Surrogatmarker" zur Beurteilung möglicher Therapieeffekte [2, 3].

Obwohl bis heute kein einheitlich akzeptiertes Modell zur Ursache der MS existiert, herrscht weitgehend Einigkeit

über die Bedeutung hauptsächlich T-zellulär vermittelter inflammatorischer Ereignisse im zentralen Nervensystem, die in den einzelnen Schritten der hypothetischen pathogenetischen Kaskade therapeutisch modifiziert werden können. Allerdings erbrachten trotz rationeller Therapiekonzepte, überzeugender tierexperimenteller Voruntersuchungen oder positiver Erfahrungen bei anderen Autoimmunerkrankungen einige initiierte Studien bei der MS keinen Wirksamkeitsnachweis oder scheiterten an unvorhergesehenen Nebenwirkungen (Tabelle 1). Dieser Artikel gibt eine aktuelle Übersicht über den immunbiologischen Hintergrund, die experimentellen Grundlagen und die klinischen Studien einiger aktueller Medikamente und therapeutischer Strategien, die letztlich nicht erfolgreich waren oder aus anderen Gründen vorzeitig beendet wurden.

Das Institut für Klinische Neuroimmunologie wird von der Hermann-und-Lilly-Schilling-Stiftung gefördert.

Prof. Dr. R. Hohlfeld
Max-Planck-Institut für Neurobiologie,
Abteilung Neuroimmunologie,
Am Klopferspitz 18a, 82152 Martinsried
E-Mail hohlfeld@neuro.mpg.de

Multiple sclerosis: a current overview of failed and interrupted treatment trials

Abstract

Recent immunobiological findings together with advances in biotechnology, ameliorations in clinical trial design, and MRI developments have led to a variety of therapeutic approaches in multiple sclerosis (MS). However, in contrast to successfully introduced new treatments, a number of therapeutic failures exist as well: despite impressive data from animal models, convincing concepts, and promising phase I/II studies, some investigated drugs and strategies showed no positive effects in clinical trials, or trials had to be terminated because of unexpected side effects. This article provides an overview of clinical studies that have failed or been abandoned for other reasons. Tumor necrosis factor (TNF) α -antagonists which have led to negative effects in two studies (Lenercept, Infliximab) are discussed in detail. These results raise critical questions concerning the hypothetical pathogenesis of MS lesions and the value of MRI in the assessment of clinically relevant therapeutic drug effects. In addition to a description of the immunobiological background, studies on the immunosuppressive agents linomide, deoxyspergualin, sulfasalazine and cladribine, trials for the cytokines interleukin-10 and TGF- β 2, the studies on remyelination by intravenous immunoglobulins (IVIg), oral tolerance, and extracorporeal photopheresis are discussed.

Keywords

Multiple sclerosis · TNF α -antagonist · Linomide · Deoxyspergualine · Sulfasalazine · IL-10 · TGF- β 2 · IVIg · Oral tolerance · Extracorporeal photopheresis · Cladribine · APL · Altered peptide ligands

Abb. 1 ► Die verschiedenen Rezeptor-Ligand-Komplexe der Lymphotoxin/Tumor-Nekrose-Faktor-Familie. Lymphozyten ($CD4^+$ TH, $CD4^+$ T-Helferzellen; $CD8^+$ TC $CD8^+$ zytotoxische T-Zellen) und andere Immunzellen bilden TNF- α (Tumornekrosefaktor) sowie Zytokine der Lymphotoxinfamilie (z. B. LT- α 1 β 2, TNF- β). Diese werden sezerniert oder auf der Zelloberfläche exprimiert und interagieren mit verschiedenen Rezeptoren (LT- β R Lymphotoxinrezeptor; TNFRI-p55 TNF-Rezeptor I p55; TNFRII-p75 TNF-Rezeptor II p75) auf den jeweiligen Zielzellen. (Mit freundlicher Genehmigung von N. Ruddle)

Übersicht

Modifikation des Zytokinmusters

TNF- α -Antagonisten

Hintergrund

Der Tumornekrosefaktor (TNF- α), initial aufgrund seiner antitumoralen Eigenschaften charakterisiert, spielt eine bedeutende Rolle bei akuten und chronischen Entzündungen (Übersicht bei [4]). TNF- α wird von T-Zellen, Makrophagen sowie anderen Zellen produziert, aktiviert das Gefäßendothel und erhöht die Gefäßpermeabilität. Zusammen mit Interferon- γ (IFN- γ) stimuliert TNF- α die Produktion von Stickoxid (NO) und reaktiven Sauerstoffderivaten. Die Freisetzung von Interleukin-1 (IL-1), vielen anderen Zytokinen sowie allen Metaboliten der Arachidonsäure wird getriggert. TNF- α ist einer von mindestens 10 (bekannten) Mitgliedern einer Ligandenfamilie, die eine korrespondierende Familie strukturell verwandter Rezeptoren aktiviert [5]. Die Rezeptoren lösen Signale für Zellproliferation und Apoptose aus, die sowohl in der normalen Entwicklung wie bei der Immunantwort eine Rolle spielen.

Es existieren 2 Typen von TNF-Rezeptoren: TNFRI-p55 und TNFRII-p75. Sie kommen entweder in der transmembranären oder in der sezernierten Form vor, bestehend aus 2 Untereinheiten, die nicht nur durch TNF- α , sondern auch durch Lymphotoxin- α stimuliert wer-

den. Die meisten Zellen besitzen zumindest einen Subtyp des TNF-Rezeptors, wobei die Stimulationskaskade nach Aktivierung noch nicht vollkommen verstanden ist. Die meisten bekannten biologischen Effekte werden durch die TNFRI-p55 Untereinheit vermittelt, die den Liganden mit einer höheren Affinität bindet als TNFRII-p75. Wichtig ist, dass die Rezeptoren unterschiedliche Signalwege vermitteln können, was z. T. die Pleiotropie und die Abhängigkeit der TNF-Effekte vom zellulären Kontext etc. erklären kann (Abb. 1).

TNF- α wurde in mehreren Untersuchungen als wesentlicher pathogenetischer Faktor bei verschiedenen Modellen der experimentellen allergischen Enzephalomyelitis (EAE) und der MS herausgestellt: TNF- α wurde in entzündlichen ZNS-Läsionen nachgewiesen, ist beteiligt an der pathologischen Gewebeschädigung (Inflammation wie Demyelinisierung) in aktiven Läsionen oder ist *in vitro* zytotoxisch für Oligodendrozyten [6, 7]. Die Elimination TNF-produzierender Makrophagen, die Antagonisierung mit TNF-Antikörpern, Applikationen verschiedener Medikamente mit Wirkung auf die TNF- α -Produktion (wie z. B. Thalidomid, Pentoxifyllin, Rolipram) oder die Gabe von löslichem TNF-Rezeptor (Lenercept) zeigte an mehreren Tiermodellen deutlich positive Effekte auf Krankheitsverlauf sowie Demyelinisierung [8, 9].

Eine Reihe von Studien wies auch bei MS-Patienten eine Korrelation von

Ligand-Rezeptor-Komplexe der LT/TNF-Familie

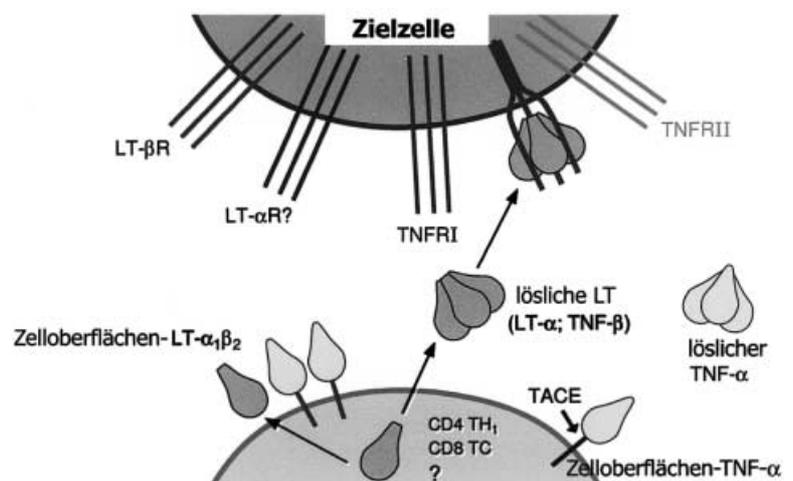


Tabelle 1

Übersicht fehlgeschlagener und abgebrochener Medikamentenstudien und Therapiestrategien bei der multiplen Sklerose

Sponsor	Charakteristika	MS-Typus, Patienten (n)	Entwicklungsstadium	Beurteilungsparameter	Design/Dauer	Dosierung/Therapieprotokoll	Kommentar	Literatur
Immunsuppression								
Linomid (Roquinimex)	Pharmacia-Upjohn	Studie A: SP (24) Studien B: RR (28) Studien C: RR, SP (715), RR, SP (350) RR (501)	Phase II Phase III	EDSS, MRI	R, DB, PK; 6 bis 12 Monate	2,5 mg/Tag oral	Phase II (Studien A und B) erfolgreich: Verzögerung der EDSS Progression und deutlich geringere Zunahme der MRI-Aktivität Phase III wegen gehäufter kardiovaskulärer Nebenwirkungen früh abgebrochen	A: [42]; B: [43] c: [43a, 43b]
Sulfasalazin	Pharmacia-Upjohn	RR (151), PP (26), SP (22) (insgesamt 199)	Phase III	EDSS, MRI	R, DB, PK; 36 Monate	2 g/Tag oral	Einige der sekundären Endpunkte nach 18 Monaten erreicht, jedoch nicht mehr nach 36 Monaten; keine Verlangsamung oder Inhibierung der Krankheitsprogression;	[48]
Deoxyspergualin (Gusperimus, DSG)	Behringwerke	SP, RR (236)	Phase III	EDSS, MRI	R, DB, PK; 12 Monate	2 bzw. 6 mg/kg iv über 4 aufeinanderfolgende Tage, alle 4 Wochen (5 Zyklen)	Kein überzeugender Effekt bei schubförmiger MS	[49, 50]
Ciadribin (Chloro-deoxyadenosin)	Janssen-Ortho	PP, SP (159)	Phase III	EDSS, MRI	R, DB, PK 12; Monate	0,07 mg/kg/Tag über 5 aufeinanderfolgende Tage, alle 4 Wochen (entweder 2 Zyklen=Gesamtdosis 0,7 mg/kg oder 6 Zyklen=Gesamtdosis 2,1 mg/kg)	Kein signifikanter Effekt auf EDSS oder NRS; anhaltende Reduktion Zahl und Volumen Gadolinium anreichernder Läsionen im MRI	[50d]

Fortsetzung auf S. 600

Tabelle 1
Übersicht fehlgeschlagener und abgebrochener Medikamentenstudien und Therapiestrategien bei der multiplen Sklerose (Fortsetzung von S. 599)

Sponsor	Charakteristika	MS-Typus, Patienten (n)	Entwicklungsstadium	Beurteilungsparameter	Design/Dauer	Dosierung/Therapieprotokoll	Kommentar	Literatur
Förderung der Remyelinisierung								
NIH (National Institute of Health)	U. a. Förderung der Remyelinisierung im Tiermodell der Theiler-Virus-induzierten Enzephalomyelitis	SDON (55)	Phase II	Gesichtsfeld; Visus	R, DB, PK 6 Monate	0,4 g/kg initial 5-mal i.v., dann Einzelinfusion alle 2 bzw. 4 Wochen (insgesamt 8–11 Infusionen)	Bei stabiler Optikusneuritis keine Visuserbesserung nach 6 Monaten	[54]
		TND – eine oder mehrere paretische Muskeln (76)	Phase II	IMS	R, DB, PK 6 Monate		Bei stabilem Motordefizit keine Besserung innerhalb 6 Monaten	[55]
Modifikation des Zytokinmusters								
Genzyme; transforming growth factor- β 2")	Immunsuppression, pleiotroper Wachstumsfaktor	SP (11)	Phase I	EDSS, MRI Labor (Blut, Liquor)	Offen; 6 Monate	0,2/0,6/2,0 μ g/kg, 3-mal pro Woche über 4 Wochen	Kein Effekt auf EDSS oder MRI; reversible Nephrotoxizität	[30]
Hoffmann La Roche	Löslicher TNF-Rezeptor (sTNFR1)-IgG p55: Inhibition proinflammatorischer Funktion von TNF- α : p55 TNFR-Dimer gekoppelt an humanen IgG1 Fc-Teil	RR (168)	Phase II	MRINRS, EDSS	R, DB, PK; 48 Wochen	10/50 oder 100 mg i.v. alle 4 Wochen über 12 Monate	Erhöhte Schubrate unter Lenercept: frühere, längere und schwerere Schübe; primärer Endpunkt MRI-Aktivität zeigte keine Unterschiede zwischen Verum und Placebo Deutliche Nebenwirkungen	[18]
Centocor	Neutralisierender Antikörper (human/murines IgG1): Inhibition proinflammatorischer Funktion von TNF- α	SP (2)	Phase I	EDSS, MRI Labor (CSF, Blut)	Offen; 2 Monate	2-mal 10 mg/kg i.v., 2 Wochen Abstand	Gesteigerte MRI-Aktivität nach Injektionen; kein Effekt auf EDSS	[17]

Fortsetzung auf S. 601

Tabelle 1

Übersicht fehlgeschlagener und abgebrochener Medikamentenstudien und Therapiestrategien bei der multiplen Sklerose (Fortsetzung von S. 600)

Sponsor	Charakteristika	MS-Typus, Patienten (n)	Entwicklungsstadium	Beurteilungsparameter	Design/Dauer	Dosierung/Therapieprotokoll	Kommentar	Literatur
Modifikation des Zyklinmusters (Fortsetzung)								
IL-10 (Interleukin 10)	Schering Plough-Essex	RR, SP	Phase Ib	EDSS, MRI Labor (Blut)	R, DB, PK; 2 Wochen	Subkutan 1–8 µg/kg täglich oder 3-mal pro Woche (Dosisskalation)	Medikament sicher, Studie aus firmeninternen Gründen abgebrochen	Firmeninformation
Systemische Toleranzinduktion								
Orales Myelin (Myloral; AI-100)	Autoimmune Inc.	RR (30)	Phase II	EDSS	R, DB, PK; 12 Monate	Täglich oral 1 Kapsel (1000 Units)	Reduktion der Schubrate in kleiner Pilotstudie, kein MRI durchgeführt	[59]
	Bovines MBP ("Myelin basic protein") Induktion systemischer Toleranz über Generierung antigenspezifischer regulatorischer Th ₂ , Th ₃ -Zellen	RR (516)	Phase III	EDSS, MRI	R, DB, PK; 24 Monate		Sowohl in Verum- als auch Placebogruppe deutliche Reduktion der Schubrate kein Effekt im MRI	[60, 61]
Inaktivierung zirkulierender T-Zellen								
Extrakorporale Photopherese (PTX)	Akademisch	Direkte oder indirekte Induktion von Apoptose auf zirkulierende T-zellen	Phase II	EDSS, AI, NRS MRI, Evozierte Potenziale, Labor	R, DB, PK; 18 Monate	8-Methoxyproporalen 2 h vor UV-A-Photopherese; alle 4 Wochen	PTX sicher, keine signifikante Veränderung der primären oder sekundären Endpunkte bei der chronisch-progredienten MS	[69]

AI Ambulations-Index; APC antigenpräsentierende Zellen; CSF Liquor; DB doppelblind; EDSS expanded disability status scale; IMS isometric muscle strength; IFN-γ Interferon-γ; MRI magnetic resonance imaging; NRS neurological rating scale ("scripps quantitative neurological assessment"); PK plazabokontrolliert; PP plazabokontrolliert; R randomisiert; RR schubförmige MS; SDON stabile demyelinisierende Optikusneuritis; SP sekundär chronisch-progrediente MS; sc subkutan; i.v. intravenös; Th T-Helferzelle; TND targeted neurological deficit; TNF-α Tumornekrosefaktor-α

TNF-Spiegeln in Blut, Serum oder Liquor mit klinischem Verlauf und Krankheitsaktivität nach [10–16].

Studien

Infliximab (cA2). In einer offenen Phase-I-Studie wurden 2 Patienten mit schwerer sekundär chronisch-progredienter Verlaufsform der MS mit einem monoklonalen Antikörper gegen TNF- α (Infliximab, cA2) behandelt [17]. Nach den Infusionen von 2-mal 10 mg/kg im Abstand von 2 Wochen nahm die entzündliche Aktivität im kranialen Kernspintogramm deutlich zu, die lymphozytäre Pleozytose und der IgG-Index im Liquor ebenfalls. Nach 2–3 Wochen fielen diese Werte auf den Ausgangslevel zurück. Der neurologische Status (EDSS, “expanded disability status scale”) war durch die Infusionen nicht verändert.

Lenercept (RO-452081). An 168 Patienten (im Alter zwischen 18 und 55 Jahren) mit überwiegend schubförmiger Verlaufsform wurde in einer Phase-II-Studie der Effekt des löslichen TNF-Rezeptor-Immunglobulin-Fusionsproteins Lenercept (Hoffmann La Roche) auf die Entwicklung neuer Läsionen in der Kernspintographie untersucht (Tabelle 2; [18]). In der 4-armigen Studie erhielten die Patienten 10, 50 oder 100 mg Lenercept i.v. alle 4 Wochen in einem Zeitraum von bis zu 12 Monaten. MRI wurde vor dem Einschluss, als Basisbefund sowie seriell alle 4 Wochen (jeweils vor den Infusionen) bis zur 24. Studienwoche durchgeführt.

In der Kernspintographie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Verum und Placebo (primärer Studienendpunkt: kumulative Anzahl neuer aktiver Läsionen). In der Lenercept-Gruppe war jedoch die Anzahl der Exazerbationen signifikant höher (jährliche Schubrate unter Placebo 0,98 vs. 50 mg Lenercept 1,64; $p=0,007$), und die Exazerbationen traten früher auf ($p=0,006$). Die Dauer der Schübe war verlängert, die Zeit bis zum Auftreten war kürzer, und die neurologischen Defizite erschienen schwerwiegender (nicht signifikant), obwohl dies keine Auswirkungen auf den “EDSS-Score” hatte. Unter Lenercept kam es gehäuft zu Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Übelkeit, abdominalen Schmerzen oder Hitzewallungen. Bei 88–100% der Patienten unter Verumgabe (50 mg bzw. 100 mg Dosisgruppe) traten Antikörper

Übersicht

Tabelle 2

Zusammenfassung Lenercept-Studie [18]

Medikament

Lösliches, dimeres TNF-Rezeptor-Immunglobulininfusionsprotein (sTNFR1-p55, Hoffmann LaRoche)

Dosierungsprotokoll

Lenercept (10, 50 oder 100 mg) i.v. alle 4 Wochen (Dosisesskalationsprotokoll bei Subgruppe von 16 Patienten)

Studiendesign

4-armige multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-II-Studie: Patienten randomisiert auf 10, 50 oder 100 mg Lenercept und Placebo (pro Gruppe 40–44 Patienten)

Einschluss

- 168 Patienten (139 schubförmige, 29 sekundär chronisch-progrediente Verlaufsform)
- Alter zwischen 18 und 55 Jahre
- EDSS (“extended disability status scale score”) 5,5 (Median in Einzelgruppen 2,45–2,83)
- NRS (“neurological rating scale”) durchschnittlich 81,8–83,7
- Mindestens 2 Schübe in den vorangegangenen 2 Jahren, keine vorherige spezifische MS-Medikation außer Steroiden

Studiendauer

- Gesamtdauer 48 Wochen: 24 Wochen Behandlung gemäß Protokoll, danach weitere 24 Wochen Nachbeobachtung
- Freiwillige Weiterführung der begonnenen Therapie möglich (130 Patienten), Auswertung restlicher Patienten auf “intention to treat”-Basis
- Ergebnisse der Auswertung nach 24 Wochen führte zur vorzeitigen Beendigung der Studie

Studienendpunkte

1. MRI-Untersuchung

Screeninguntersuchung (vor Einschluss)

Basisuntersuchung, dann alle 4 Wochen (vor Infusion) bis zur 24. Woche (insgesamt 8 Untersuchungen)

Primäre Wirksamkeitsparameter: Kumulative Anzahl neuer aktiver Läsionen während der 6 Behandlungsuntersuchungen

Sekundäre Wirksamkeitsparameter: Persistierende aktive Läsionen, Prozent aktiver Scans, Gesamtläsionsvolumen, Gesamtzahl der Gd-anreichernden Läsionen (“disease burden”)

2. Klinische Beurteilung

Während der ersten 24 Wochen, alle 4 Wochen vor Infusion Neurostatus, danach in Woche 36 und 48

Klinische Endpunkte: a) Schubrate (annualisiert)
b) NRS (“Neurological Rating Scale”)
c) EDSS

Fortsetzung auf S. 603

gegen Lenercept auf, die auf einem interindividuell unterschiedlichen Niveau stabil blieben. Sie behinderten nicht die Neutralisation von TNF, beschleunigten aber die Elimination des Medikaments.

Eine erste Auswertung (nachdem alle Patienten 24 Wochen behandelt waren) führte daraufhin zum vorzeitigen Abbruch der Studie.

Tabelle 2

Zusammenfassung Lenercept-Studie [18] (Fortsetzung von S. 602)**Ergebnisse****1. MRI**

Keine signifikante Differenz bei kumulativer Anzahl neuer Läsionen Verum/Plazebo ($p=0,417$)

2. Klinische Beurteilung

Lenercept erhöhte Schubrate ($p=0,007$):

Plazebo 0,98 vs. Lenercept 10 mg 1,00 (+2%), 50 mg 1,64 (+68%), 100 mg 1,47 (+50%)

Schübe traten unter Lenercept früher auf ($p=0,006$)

Neurologische Defizite unter Lenercept schwerer, EDSS nicht verändert

Schübe unter Lenercept länger (nicht signifikant)

3. Laborparameter

- Anti-Lenercept-Antikörper bei 98% der Patienten (Plazebo 2%): Bindung von TNF nicht beeinflusst, jedoch schnellere Elimination von Lenercept
- Neu aufgetretener RF (Rheumafaktor) und ANA (antinukleäre Antikörper) unter Lenercept häufiger ($p=0,03$)

4. Nebenwirkungen

Kopfschmerzen, Übelkeit, abdominale Schmerzen, Hitzewallungen

Kommentar

Die direkte Blockierung des vermuteten "Schlüsselzytokins" TNF- α scheiterte bei der MS in 2 durchgeführten Studien. Im Gegensatz dazu zeigte die Therapie mit dem TNF-Rezeptor-Fusionsprotein bei einer anderen T-Zell-vermittelten Autoimmunerkrankung, der rheumatoiden Arthritis (RA), dramatische klinische Erfolge [19, 20]. Die überraschenden negativen Ergebnisse für Infliximab und Lenercept bedürfen der sorgfältigen Analyse, zumal sie möglicherweise gegenwärtige Konzepte der MS-Pathogenese infrage stellen. Bemerkenswert bei der Lenercept-Studie ist die Diskrepanz zwischen klinischen Exazerbationen und MRI-Befunden, die allenfalls einen Trend zu erhöhter Aktivität unter Therapie zeigten. Generell wird angenommen, dass die kernspintomographische Detektion neu aufgetretener aktiver Läsionen ein hochsensitiver Indikator für die Krankheitsaktivität ist (10 neue Läsionen entsprechen in etwa einer klinischen Exazerbation). Die Beurteilung des MRI als primärer Studienendpunkt kann deshalb zu schnelleren Aussagen bei geringeren Patientenzahlen genutzt werden [2], wobei allerdings eine exakte Korrelation "positiver" Befunde mit klinischen Parametern nicht gegeben ist. In der Lenercept-Studie unterschied

sich die Anzahl der neu aufgetretenen Läsionen nicht signifikant von der der Plazebogruppe bei gleichzeitig deutlich verschlechterten klinischen Parametern. Ob das MRI als Primärparameter für die Wirksamkeitsbeurteilung in diesem Falle falsch war oder ob technische Gründe im Studienprotokoll die Ursache für die fehlende Korrelation waren, ist unklar. Die "MRI-Scans" wurden jeweils vor der i.v.-Infusion, also 4 Wochen nach der letzten Infusion durchgeführt; in der Infliximab-Studie, die an 2 Patienten eine gesteigerte MRI-Aktivität zeigte, wurden die Untersuchungen kurz nach den Infusionen des monoklonalen Antikörpers durchgeführt, die MRI-Aktivität fiel dann nach 2–3 Wochen wieder auf den Ausgangspunkt zurück. Offensichtlich hat Lenercept die Entstehung klinisch bedeutsamer Läsionen gefördert, ohne dass sich hierfür ein sicheres Korrelat im MRI fand.

Antikörper gegen das TNF-Rezeptorkonstrukt wurden von fast allen Patienten gebildet. Sie inhibierten zwar nicht die Bindung an TNF, beschleunigten jedoch die Eliminierung und verkürzten damit die Wirkdauer des Medikaments. Lenercept selbst besitzt noch den Fc-Teil der IgG-Immunglobuline. Denkbar ist, dass über Fc-Teile die Bildung von Immunkomplexen sowie die Aktivierung von Fc-Rezeptoren auf lym-

phozytären Zellen stimuliert werden und dieser Effekt möglicherweise als Trigger für entzündliche Ereignisse wirkt.

Inzwischen existieren auch Hinweise, dass TNF- α im komplexen Netzwerk der Zytokine neben seinen proinflammatorischen Wirkungen auch antiinflammatorisches Potenzial besitzt: in TNF-"knockout"-Tieren entwickelte sich nach Immunisierung mit Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG) eine besonders drastische EAE, was für eine protektive Rolle dieses Zytokins spricht [21]. TNF trägt über Signalwirkungen via TNF-Rezeptor p75 (TNFR1) zur Eliminierung inflammatorischer Infiltrate bei, besitzt also in der pathogenetischen Kaskade der MS sowohl das Potenzial zu "On-" wie auch "Off"-Signalen [22]. Eine wichtige Lektion aus den TNF-Studien ist, dass MRI-Effekte und die klinischen Wirkungen merklich auseinander klaffen können. Auch ist die Beurteilung einiger Facetten des Krankheitsprozesses (wie Remyelinisierung, Gliose, neuronaler und axonaler Schaden) mithilfe der Bildgebung nur unzureichend möglich.

"Transforming growth factor β 2" (TGF- β 2)**Hintergrund**

Der "transforming growth factor β " (TGF- β) ist ein multifunktionseller polypeptidischer Wachstumsfaktor, der als Mediator in viele biologische Prozesse involviert ist, die von Inflammation über Entwicklung, Wundheilung oder Tumorgenese reichen. In Säugern existieren 3 Isoformen (TGF- β 1, TGF- β 2 und TGF- β 3), die hochgradig homolog zueinander sind [23], allerdings – abhängig vom Zelltyp und von Wachstumsbedingungen – im Wirkpotenzial sowie in ihrer biologischen Aktivität differieren. Nahezu alle Zellen exprimieren die 3 Typen von TGF- β -Rezeptoren, wobei eine Signaltransduktion nach Formation eines oligomeren Komplexes, bestehend aus Typ-I-, Typ-II-Rezeptor sowie TGF- β , stattfindet. Generell hat TGF- β auf Zellen mesenchymalen Ursprungs stimulatorische Wirkungen, auf Zellen epithelialen oder neuroektodermalen Ursprungs inhibitorische Wirkung.

In einer Reihe von Untersuchungen wurde für TGF- β 1 oder TGF- β 2 ein inhi-

bitorischer Effekt auf die Entwicklung der EAE nachgewiesen. Neutralisierende Antikörper gegen TGF- β 1 verschlimmerten dagegen den Verlauf [24, 25, 26, 27, 28, 29].

Studien

In einer offenen Dosisescalations- und Toxizitätsstudie (Phase I) zeigte sich während des Beobachtungszeitraums von 25 Wochen kein signifikanter Effekt auf den klinischen "Score" (EDSS) oder das Volumen der kernspintomographischen Läsionen [30]. Die 11 Patienten mit sekundär chronisch-progredienter MS (durchschnittlich EDSS 7,5; Alter durchschnittlich 44,5 Jahre) erhielten 0,2, 0,6 oder 2,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ TGF- β 2 i.v. 3-mal pro Woche über insgesamt 4 Wochen. Als wichtigste Nebenwirkung trat bei 5 Patienten eine reversible Reduktion der glomerulären Filtrationsrate auf. Konsistent mit der Beobachtung, dass TGF- β die Zelladhäsion und Migration ins ZNS zu blockieren vermag, war über den Behandlungszeitraum ein deutlicher Trend zur Reduktion der Liquorzellen zu beobachten [29].

Kommentar

Die Zytokinimmundevidiation durch TGF- β 2 im sekundär chronisch-progredienten Stadium der MS führte zu keiner Verlangsamung der Krankheitsprogression oder objektiven Reduktion der ZNS-Läsionen. Neben der direkten Nierentoxizität, die die Anwendung beim Menschen stark limitiert, besteht bei länger dauernden Applikationen zudem die Gefahr ausgedehnter Gewebsfibrosen und Ablagerungen von Extrazellulärmatrix [31].

Interleukin-10 (Il-10)

Hintergrund

Das Zytokin Interleukin-10 (Il-10) wird von T-Helferzellen (Th_2), Makrophagen sowie anderen Immunzellen sezerniert und hat vielfältige *In-vitro*-Wirkungen auf verschiedene Zelltypen. Il-10 unterdrückt die Produktion proinflammatorischer Zytokine und Mediatoren bei Makrophagen sowie T-Zellen, verhindert die Expression von Kostimulations- oder Adhäsionsmolekülen bei antigenpräsentierenden Zellen (APC), hemmt

die T-Zell-Proliferation oder führt bei CD4^+ -T-Zellen zu einer lang anhaltenden antigenspezifischen Anergie [32]. Im Gegensatz dazu stimuliert Il-10 das B-Zell-Wachstum und die Antikörperproduktion. Die Th_2 -Antwort wird hochreguliert, was für eine zentrale Bedeutung in der Regulation von Th_1 - und Th_2 -Zellen spricht.

Die klinische Wirkung wird derzeit bei der rheumatoiden Arthritis (RA), entzündlichen Darmerkrankungen (IBD, "inflammatory bowel disease"), akutem Atemnotsyndrom (ARDS, "adult respiratory distress syndrome"), HIV-Infektion und Psoriasis untersucht.

Bei der EAE zeigte Il-10 in verschiedenen Untersuchungen positive Effekte [33, 34], wobei hierzu allerdings auch widersprüchliche Befunde existieren [35]. Ein Teilmechanismus der therapeutischen Wirkung von β -Interferon ist möglicherweise die Förderung der Sekretion von Il-10 durch Monozyten [36]. Bei MS-Patienten ist der Serumspiegel von Il-10 niedriger als bei Gesunden [37].

Studien

Eine Phase-I-Studie zur Verträglichkeit von intravenösem Il-10 an Gesunden zeigte nach Einzelinfusionen v. a. "zytokintypische" Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Fieber und Myalgien neben transientser Neurophilie, Monozytose und Lymphopenie. Die Sekretion von TNF- α und Il-1 β wurde inhibiert [38]. Bei MS wurde eine Dosisescalationsstudie mit subkutanem Il-10 durchgeführt, bei der sowohl schubförmige als auch sekundär chronisch-progrediente Formen eingeschlossen waren. Die Studie wurde aus firmeninternen Gründen abgebrochen (Firmenmitteilung).

Verschiedene Immunsuppressiva

Linomid

Hintergrund

Linomid ist ein synthetischer Immunmodulator, der in Tiermodellen verschiedener Autoimmunerkrankungen erfolgreich eingesetzt wurde. Seine Wirkung scheint primär über die Beeinflussung der Killerzell- (NK-) und Makrophagenaktivität zu gehen, wobei die Inhibition von IFN- γ und TNF- α bedeu-

tend scheinen [39]. Es fördert die Proliferationsrate von T-Zellen, erhöht den Anteil der CD45 -Rezeptor-positiven-Subpopulation sowie die Il-2-Produktion und wirkt damit einerseits immunstimulatorisch. Zum anderen vermag Linomid in einigen tierexperimentellen Modellen von Autoimmunerkrankungen die Manifestation von Krankheits-symptomen und histopathologischen Veränderungen zu verhindern oder sie nach deren Entwicklung zu bessern (z. B. experimenteller systemischer Lupus erythematodes, autoimmune Myasthenia gravis, autoimmuner insulinabhängiger Diabetes mellitus, experimentelle Virusmyokarditis).

Die Entwicklung der akuten EAE wird durch Linomid bis zu 7 Tage nach Krankheitsinduktion verhindert [40], ebenso werden spontane und induzierte Schübe bei der chronischen EAE blockiert [41]. Die Verschiebung in der Balance proinflammatorischer vs. antiinflammatorischer Zytokine gilt dabei als ein Hauptmechanismus.

Studien

Linomid (Roquinimex) zeigte bei 2 Phase-II-Studien signifikant positive Effekte auf den Verlauf der MS. In einer Studie wurden von Karussis et al. 24 Patienten mit sekundär chronisch-progredienter MS mit Linomid (2,5 mg/Tag für 6–12 Monate) behandelt [42]. Linomid zeigte im Vergleich zur Placebogruppe sowohl bei den klinischen Parametern (EDSS) als auch bei der Quantifizierung aktiver Läsionen im MRI deutlich positive Effekte. Kleinere Nebenwirkungen waren bei allen Teilnehmern zu beobachten, größere Komplikationen traten nicht auf. Das Nebenwirkungsspektrum in einer anderen Studie [43] mit oralem Linomid (2,5 mg/Tag über 6 Monate) war zwar breiter, die positiven Effekte auf die klinischen Endpunkte (EDSS) sowie die MRI-Parameter waren jedoch gleichermaßen ermutigend. In dieser randomisierten Studie bei 28 Patienten mit schubförmiger MS zeigte sich im MRI eine geringere Rate von Läsionen (68% Reduktion der Aktivität), der Effekt war mit zunehmender Zeitdauer der Behandlung deutlicher. Die daraus resultierenden multizentrischen Phase-III-Studien (Pharmacia-Upjohn) in Nordamerika (715 Patienten, schubförmige und sekundär progrediente MS), Euro-

pa und Australien (350 Patienten, schubförmige und sekundär progrediente MS) sowie in Europa, Australien und Kanada (501 Patienten, schubförmige MS) mussten jedoch wegen schwerwiegender kardiovaskulärer Nebenwirkungen früh abgebrochen werden. In der Verumgruppe traten überzufällig häufig Vaskulitiden der Koronararterien auf, die zu Herzinfarkten führten [43a]. Neben anderen kardiopulmonalen Nebenwirkungen des Medikaments (v. a. Perikarditis, Pleuraergüsse) zeigten sich in der Verumgruppe auch gehäuft Pancreatitis, Arthralgien, Myalgien, Bursitiden, Ödeme und sogar Todesfälle. Die nordamerikanische Linomid-Studie wurde deshalb bereits einen Monat nach Abschluss der Patientenrekrutierung abgebrochen. Dieser Zeitraum war zu kurz, um signifikante Effekte auf klinische Parameter (EDSS-Veränderung) zu dokumentieren [43a]. Die Kürze der Studiendauer limitierte auch die Beurteilung der Medikamentenwirkung auf die bildgebenden Parameter (MRI). Unter Verumgabe kam es zu jedoch zu einer deutlichen Abnahme des Volumens Gadolinium aufnehmender Läsionen ("aktivste Dosis" bei 2,5 mg; [43b]).

Kommentar

Die Ergebnisse der Studien mit Linomid machen den wichtigen Gesichtspunkt der speziesspezifischen Nebenwirkungen drastisch deutlich: Obwohl die aus den tierexperimentellen Studien viel versprechende Substanz in den Phase-II-Studien überzeugende Ergebnisse gezeigt und zu enthusiastischen Erwartungen geführt hatte (mit relativ geringer Prävalenz von Nebenwirkungen), scheiterten die Phase-III-Studien an einer speziesspezifischen Nebenwirkung auf das kardiovaskuläre System (gehäufte Rate von Herzinfarkten). Spätere Toxizitätsstudien an Hunden erbrachten ähnliche Ergebnisse, die sich in der EAE nie gezeigt hatten.

Möglicherweise neigen auch gerade MS-Patienten eher zu den durch Linomid induzierten Nebenwirkungen, die zuvor an kleineren Patientenkollektiven nicht entdeckt worden waren. Die Erfahrungen mit Linomid dokumentieren damit auch die Wichtigkeit groß angelegter und gut strukturierter Phase-III-Studien für die Identifizierung seltener Medikamententoxizitäten [43c].

Sulfasalazin

Hintergrund

Sulfasalazin ist ein aus der Rheumatologie lange bekanntes, oral appliziertes Medikament mit bekanntem antiinflammatorischen und immunmodulatorischen Wirkspektrum. Es beeinflusst B-Zell-Proliferation, Immunglobulin- und Leukotriensynthese, Chemotaxis für neutrophile Granulozyten, TNF- α -Freisetzung, die TNF- α -abhängige Mastzellzytotoxizität, vermindert die Synthese proinflammatorischer Lipooxygenaseprodukte und Thromboxan. Es induziert immunsuppressive Prostaglandine, reduziert die Synthese reaktiver Sauerstoffverbindungen, wirkt als Radikalfänger und stabilisiert Lipidmembranen der Zelle [44, 45].

Die Beeinflussung der Krankheitsaktivität wurde für entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa), rheumatoide Arthritis, Psoriasisarthritis, Spondylosis ancylosans oder Morbus Reiter gezeigt. Auch bei der EAE wurde für Sulfasalazin ein positives Wirkungspotenzial nachgewiesen [46, 47].

Studien

Ziel der Studie der "Mayo Clinic Canadian Cooperative Sulfasalazine Study Group" war die Verlangsamung oder Verzögerung der natürlichen MS-Krankheitsprogression durch ein sicheres, nebenwirkungsarmes und oral applizierbares Medikament mit bekanntem antiinflammatorischen und immunmodulierenden Wirkspektrum [48].

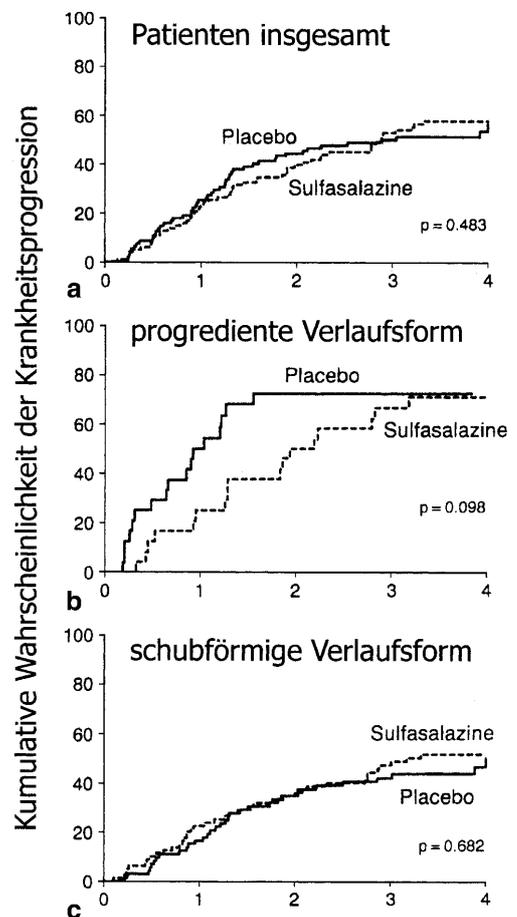
In dieser randomisierten Doppelblindstudie erhielten 199 Patienten (schubförmige, primär und sekundär chronisch-progrediente Form) entweder orales

Abb. 2a–c ▶ **Kumulative Wahrscheinlichkeit der Krankheitsprogression unter Therapie mit Sulfasalazin. Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung des EDSS um mindestens 1,0 Punkte bei (a) Patienten insgesamt, (b) Patienten mit progredienter Verlaufsform und (c) Patienten mit schubförmiger Verlaufsform. (Aus [48], mit freundlicher Genehmigung des Verlags Lippincott Williams & Wilkins)**

Sulfasalazin oder Plazebo über einen Zeitraum von mindestens 3 Jahren (durchschnittlicher Beobachtungszeitraum 3,7 Jahre). Während der ersten 18 Monate reduzierte Sulfasalazin die Schubrate und verzögerte die Krankheitsprogression sowie die Zeit bis zum 1. Schub, erhöhte die Anzahl der schubfreien Patienten und zeigte einige positive Modifikationen im MRI. Überraschenderweise setzten sich diese zunächst signifikanten Effekte nicht bis in die 2. Hälfte der Studie fort (Abb. 2). Sulfasalazin hatte nach 3 Jahren Beobachtungszeit gegenüber Plazebo zu keiner Verlangsamung der Krankheitsprogression geführt.

Kommentar

Die Wirkmechanismen des allerdings nicht wirklich statistisch signifikanten frühen Nutzens von Sulfasalazin und des späteren Verlustes dieser Effekte sind unklar [48a]. Die viel diskutierte Studie unterstreicht jedoch die Bedeutung längerer Beobachtungszeiträume in der Beurteilung klinisch positiver Therapieeffekte.



fekte. Kurz- und mittelfristige Besserungen klinischer Parameter lassen nicht immer Schlussfolgerungen bezüglich eines langfristigen Benefits für Behinderungsgrad oder Verlauf der MS zu. Das MRI ist kein geeigneter Ersatz für die langfristige klinische Wirksamkeitsbeurteilung (s. auch TNF-Antagonistenstudie Lenercept). Die Autoren raten deshalb zur Vorsicht bei generellen Wirksamkeitsbeurteilungen aufgrund von klinischen Parametern in Studien mit Beobachtungszeiträumen von weniger als 3 Jahren, solange noch keine objektiven Marker für die Abschätzung oder Vorhersage des Krankheitsverlaufs existieren.

15-Deoxyspergualin (DSG; Guspérimus)

Hintergrund

15-Deoxyspergualin (DSG) ist ein synthetisches Analogon zum antitumoralen Antibiotikum Spergualin. Neben seiner antitumoralen Wirkung hat DSG starke immunsuppressive Eigenschaften und wird als effektive Therapie bei Transplantatabstoßungen benutzt. Der genaue Wirkmechanismus ist nicht vollkommen klar, jedoch scheint DSG auf 2fache Weise in den Zellzyklus einzugreifen. Zum einen beeinflusst es die Reifung von prä-B-Zellen zu unreifen B-Zellen sowie die Differenzierung von B-Zellen in Antikörper produzierende Plasmazellen und ist somit ein potenter Inhibitor der humoralen Immunantwort. Zum anderen bindet DSG an hsp70 ("Heat-shock-Protein" 70), das beim intrazellulären Transport von antigenen Peptiden innerhalb der antigenpräsentierenden Zellen von Bedeutung ist. DSG interferiert damit mit der Peptidbeladung von MHC-Molekülen.

Studien

DSG wurde in Einzelfallberichten als besonders wirksam für die MS-Therapie herausgestellt. In einer europäischen Multizenterstudie zeigte sich allerdings kein überzeugender Effekt auf die Krankheitsprogression oder die MRI-Aktivität. Die Substanz hatte allenfalls im ersten Jahr der Behandlung einen geringen Effekt. Die Hauptzielparameter unterschieden sich am Ende der Studie nicht signifikant vom Placebo [49, 50].

Kommentar

Die bislang nur in Abstractform präsentierten Ergebnisse verdeutlichen exemplarisch die Problematik neuer "populärer" MS-Medikamente, welche aufgrund von Einzelfallbeobachtungen, aber ohne grundsätzlichen Wirksamkeitsnachweis, unbegründete Hoffnungen bei Patienten wecken. Kontrollierte Studien mit ausreichenden Patientenpopulationen und adäquater Dauer sind unerlässlich als Basis für sinnvolle Therapieempfehlungen.

Cladribin

Hintergrund

Cladribin (2-Chlorodeoxyadenosin; 2-CdA) ist ein vorwiegend lymphozytotoxisches Purinnukleosidanalogen, das durch die Adenosindeaminase nicht metabolisiert werden kann. Nach Phosphorylierung in das aktive Triphosphat-Deoxynukleotid (2-CdATP) akkumuliert die Substanz insbesondere in Lymphozyten und Monozyten und führt zur DNA-Schädigung und zum Zelltod [50a]. Aufgrund der dadurch induzierten lang anhaltenden Lymphopenie wurde das Medikament zur Modulation insbesondere T-zellulär vermittelter Autoimmunerkrankungen in Erwägung gezogen.

Studien

In einer Studie bei Patienten mit sekundär chronisch-progredienter Verlaufsform führte Cladribin zu einer signifikanten Stabilisierung des Krankheitsverlaufs bei gleichzeitig positiven Effekten auf verschiedene MRI-Parameter [50b, 50c]. Eine multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Studie an 159 Patienten mit primär oder sekundär chronisch-progredienter MS zeigte für keine der 2 verwendeten Dosierungsprotokolle im Beobachtungszeitraum von 12 Monaten einen signifikanten Therapieeffekt (primäre Endpunkte EDSS und NRS). Beide Dosierungen (Gesamtdosis 0,7 mg/kg bzw. 2,1 mg/kg) führten allerdings zu einer anhaltenden Reduktion von Zahl und Volumen Gadolinium anreichernder Läsionen in der T1-Wichtung im MRI [50d].

Aspekte der Remyelinisierung

IVIg (intravenöse Immunglobuline)

Hintergrund

Aufgrund vielfältiger Wirkmechanismen modulieren IVIg (humane i.v. applizierte Immunglobuline) hauptsächlich die humorale, jedoch auch die zelluläre Immunantwort [51]. Eine grundsätzlich andersartige Wirkung der Immunglobuline ist die Förderung der Regeneration und Remyelinisierung. Ausgangspunkt waren die zunächst überraschenden Ergebnisse von Rodriguez et al. am Modell der Theiler-Virus-induzierten Enzephalomyelitis bei der SJL-Maus [52]. Als ursächliche Faktoren für diesen Effekt werden "natürliche Antikörper" angenommen, die konservierte Proteine des zellulären Zytoskeletts erkennen. Diese Antikörper machen auch beim Gesunden einen beträchtlichen Anteil des Immunglobulinrepertoires aus.

Studien

IVIg bei stabilem Defizit nach Optikusneuritis. Eine erfolgreiche Pilotstudie an 5 Patienten (ohne Kontrollgruppe) mit stabilem Defizit nach Optikusneuritis (SDON), die nicht auf eine Kortikosteroidbehandlung angesprochen hatten, zeigte eine Tendenz zur Visusbesserung durch IVIg [53]. Diese Beobachtung konnte in einer größeren Folgestudie nicht bestätigt werden [54]: Die 50 Patienten, die das vorgegebene Protokoll erfüllten (Optikusneuritis länger als 6 Monate mit stabilem Defizit seit mehr als 1 Monat, mehr als 2 Monate keine Steroidbehandlung mehr), wurden in dieser randomisierten Doppelblindstudie mit 0,4 g/kg IVIg täglich über 5 Tage mit anschließend einer Infusion alle 4 Wochen (insgesamt 8 Infusionen) behandelt. Nach 6 Monaten zeigte die behandelte Gruppe keine Visusverbesserung, sodass die Studie nach der negativen Interimsanalyse im Dezember 1997 abgebrochen wurde.

IVIg bei permanenten neurologischen Defiziten. Mit der Intention der Rückbildung eines neu aufgetretenen, permanenten motorischen neurologischen Defizits durch IVIg wurden in einer randomisierten Doppelblindstudie 76 Patienten mit stabilen Muskelparesen in einer

oder mehr Muskelgruppen (TND=targeted neurological deficit) mit 0,4 g/kg IVIg täglich über 5 Tage, dann mit Einzelinfusionen alle 2 Wochen (insgesamt 11 Infusionen) behandelt [55]. Die Patienten durften die letzten 3 Monate vor Einschluss keine Steroidbehandlung erhalten haben, und das motorische Defizit musste für 4–18 Monate bei der klinischen Untersuchung und der IMS-Testung (“isometric muscle strength”) gleich geblieben sein. Der primäre Endpunkt nach 6 Monaten (IMS-Messungen und Abweichungen vom Ausgangsbefund) wurde nicht erreicht, die Studie nach Auswertung von 63 Patienten abgebrochen.

In einer weiteren doppelblinden, plazebokontrollierten Studie zum Remyelinisierungspotenzial von intravenösen Immunglobulinen (IVIg) wurden 10 Patienten mit schubförmiger MS und stabilen klinischen Defiziten mit IVIg (0,4 g/kg Körpergewicht an 5 aufeinander folgenden Tagen) behandelt [55a]. Der primäre Endpunkt war eine Veränderung in der zentralmotorischen Leitungszeit (CMCT), sekundäre Endpunkte waren EDSS, NRS und MMT (“manual muscle testing”). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den elektrophysiologischen Messungen vor und 6 Wochen nach der Behandlung.

Kommentar

Das Potenzial der Remyelinisierung im Tiermodell ist nur ein Aspekt in der Vielzahl der Wirkungen von IVIg. Die publizierten Studien reflektieren möglicherweise den vor kurzem veröffentlichten Befund, dass polyklonale Immunglobuline keinen Einfluss auf die Proliferation, Differenzierung oder Migration der Oligodendrozytenvorläuferzellen haben [56]. Der therapeutische Ansatzpunkt der Remyelinisierungsförderung gehört trotzdem zu den wichtigsten Strategien in der zukünftigen Behandlung bestehender neurologischer Defizite bei der MS. Viele spezifische Remyelinisierungsstrategien befinden sich derzeit noch im experimentellen Stadium.

Systemische Toleranz gegen spezifische Myelinautoantigene

Orale Toleranz: Myloral (AI-100)

Hintergrund

Die systemische Gabe eines Antigens induziert T-Zell-Anergie, Immundeprivation oder klonale Deletion. Der Begriff der “oralen Toleranz” bezieht sich auf die Beobachtung, dass die Ingestion eines Antigens eine antigenspezifische Hyporesponsivität bei T-Zellen induziert und die Aktivität inflammatorischer Reaktionen durch “bystander”-Effekte herunterreguliert wird [57]. Da andere exponierte Schleimhäute grundsätzlich ähnliche Eigenschaften besitzen, wird oftmals der Begriff der “mukosalen Toleranz” als Synonym benutzt. Spezifische mukosale lymphatische Zellen induzieren nach Antigenkontakt CD4⁺- und CD8⁺-regulatorische Zellen (Th₂, Th₃ oder andere), die wiederum via Sekretion von IL-10, TGF- β und IL-4 zu einer antigenspezifischen Suppression an den Orten der Entzündung führen. Die Effekte sind abhängig von der Dosierung, der Form des Antigens (Peptid oder Protein) sowie der optimalen Darreichungsform (mit oder ohne Adjuvans; oral, nasal, intrabronchial). Bei hohen Antigen Dosen werden regulatorische Zellen induziert, die bei den antigenspezifischen Zellen eine klonale Anergie auslösen, bei niedrigen Dosen regulatorische Zellen, die die antigenspezifische Antwort unterdrücken.

In einer Reihe von experimentellen Modellsystemen führte die orale Administration vermuteter Autoantigene zur Abschwächung oder Unterdrückung der klinischen Symptome in sowohl krankheitsspezifischer sowie antigenspezifischer Weise (z. B. EAE, experimentelle allergische Uveitis, Myasthenia gravis, kollagen- und adjuvansinduzierte Arthritis, Diabetes bei der NOD-Maus; [57]). Das Konzept der “bystander”-Suppression wird bei der EAE u. a. durch Experimente belegt, in denen die Toleranzinduktion mit MBP die Entwicklung einer PLP- (Proteolipidprotein-)induzierten Erkrankung verhinderte [58]. Die orale Toleranz wurde bei einer Reihe von Erkrankungen klinisch getestet (RA, Uveitis, juveniler Diabetes).

Studien

Ein klinischer Nutzen von oralem Myelin wurde in einer kleinen Phase-II-Vorläuferstudie postuliert, deren Aussagekraft u. a. wegen des Fehlens bildgebender Zusatzuntersuchungen eingeschränkt war [59]. Dieser Effekt konnte in einer nachfolgenden multizentrischen, doppelblinden, plazebokontrollierten Phase-III-Studie (516 Patienten mit schubförmiger MS) nicht bestätigt werden. Die tägliche orale Einnahme von Rinder-MBP (“Myelin basic protein”) führte zu einer Reduktion der Schubrate bei den myelinbehandelten Patienten, die Werte unterschieden sich jedoch nicht von der gleichermaßen betroffenen Plazebogruppe. Im MRI konnte ebenfalls kein Effekt dokumentiert werden [60, 61].

Kommentar

Die bislang nur in Abstractform publizierten Ergebnisse dokumentieren keine signifikant positiven Effekte für orales Rinder-MBP auf den Krankheitsverlauf oder die MRI-Aktivität. Von der applizierten Dosierung erwartete man dabei eher die Induktion regulatorischer Zellen als eine antigenspezifische Anergie. Das Konzept der autoantigenbasierten Therapie bei der MS bleibt trotzdem attraktiv und hat v. a. auch wegen der großen logistischen Vorteile der Applikation zu Erweiterungen dieses Ansatzes auf andere Medikamente (z. B. Copolymer-I; [62]) geführt. Die erfolgreiche Übertragung tierexperimenteller Befunde auf die Humansituation hängt allerdings vom optimierten Einfluss 5 wesentlicher Parameter ab [63]:

- dem gewählten Antigen (Protein, Peptid, Neoantigen etc.),
- der Dosierung,
- der Dauer der Therapie,
- dem Applikationsmodus (oral, nasal oder intrabronchial) und
- dem Krankheitsstadium (das Potenzial zur Induktion regulatorischer Zellen durch Antigene nimmt generell mit zunehmender Krankheitsprogression ab).

Insbesondere der letzte Punkt stellt im Moment bei der MS ein schwieriges Problem dar: Ein therapeutisches Eingreifen ist in Ermangelung echter Risikoprä-

diktoren erst nach mutmaßlich jahrelangen immunpathologischen Prozessen möglich.

Veränderte Peptidliganden – “altered peptide ligands” (APL)

Hintergrund

Veränderte Peptidliganden (“altered peptide ligands”, APL) sind Analoga immunogener Peptide, die in 1 oder 2 Aminosäuren zum Original verändert sind. Während die mutierten Peptide den gleichen T-Zell-Rezeptor/MHC-Komplex binden, haben sie eine unterschiedliche Affinität und Kinetik und lösen damit keine komplette Immunantwort aus [63a]. Obwohl die differenziellen Effekte auf die T-Zell-Aktivierung bislang noch nicht vollkommen verstanden sind, sind die APLs interessante Kandidaten für eine antigenspezifische Immuntherapie. Sie haben das Potenzial zur Veränderung des T-zellulären Zytokinmusters [63b] und können T-Zellen anerg machen [63c]. Die Administration von APLs führte in verschiedenen EAE-Modellen zur Inhibition der Erkrankung [63d, 63e].

Studien

Verschiedene Studien mit dem Konzept der therapeutischen Immunmodulation durch veränderte Peptidliganden sind initiiert worden (bislang zumeist auf Basis des myelinbasierten Proteins; Übersicht in [63f]).

In einer Phase-II-Studie wurde ein MBP-”altered peptide ligand” an 8 MS-Patienten untersucht [63f]. Die hochdosierte Gabe (50 mg/Woche) des APL, der basierend auf dem immunodominanten Epitop des myelinbasierten Proteins (MBP 83–99) ausgewählt wurde, führte bei 3 der 8 Patienten zu einer klaren Exazerbation der MS (starke inflammatorische Aktivität im MRI, große Läsionen, Beteiligung des peripheren Nervensystems). Immunologische Zusatzuntersuchungen weisen auf eine kausale Rolle der APL-Immunisierung hin (bis zu 1000fache Zunahme der Anzahl MBP(83–99)-spezifischer T-Zellen im Blut).

In einer größeren, plazebokontrollierten Studie mit demselben APL (NBI 5788) an 142 Patienten zeigten sich dagegen weder klinisch noch in der Bildgebung negative Effekte auf den Krankheitsverlauf [63g]. Das Dosierungsproto-

koll war eine einmal wöchentliche subkutane Injektion von 5, 20 oder 50 mg APL bzw. Plazebo über 4 Monate.

Kommentar

Die T-Zell-Antwort gegenüber verschiedenen ZNS-Kandidatenautoantigenen ist im Humansystem deutlich komplexer als in den EAE-Modellen mit ingezüchteten Tierstämmen. Das impliziert auch, dass eine selektive Immuntherapie auf den Patienten individuell maßgeschneidert werden müsste, was Studiendesign und Evaluation für diese Art der Behandlung schwierig macht. Wie die obige Studie zeigt, kann eine gerichtete antigenbasierte Therapie auch klare adverse Effekte hervorrufen. Neben den bereits angesprochenen praktischen Problemen einer antigenselektiven Immuntherapie (Applikationsmodus, Bioverfügbarkeit etc.) dürfte dabei auch die individuelle Krankheitsdynamik eine nicht unbeträchtliche Rolle spielen (Bedeutung verschiedener Autoantigene zu verschiedenen Zeitpunkten, Ausweitung des autoantigenen T-Zell-Repertoires im Verlauf etc.; Übersicht in [1]).

Inaktivierung zirkulierender T-Zellen

Extrakorporale Photopherese

Hintergrund

Die extrakorporale Photopherese (PTX) ist eine etablierte und praktisch nebenwirkungsfreie Therapie bei kutanen T-Zell-Lymphomen [64] sowie Transplantatabstoßungen von Haut oder Organen (“graft versus host disease”). Der hauptsächlichste Wirkmechanismus ist die Inaktivierung zirkulierender T-Zellen durch direkte oder indirekte Induktion von Apoptose. Diese Behandlung zeigte auch bei Autoimmunerkrankungen wie der progressiven systemischen Sklerose und der Psoriasisarthritis positive Effekte [65, 66]. Der Patient nimmt Psoralen in Tablettenform ein, das sich an die Lymphozyten bindet. Anschließend werden diese Zellen aus dem Blut entfernt, in Gegenwart des vorhandenen Psoralens mit UV-A-Licht bestrahlt und wieder rückinfundiert. Die Behandlung dauert 2 Tage und erfolgt normalerweise 1- bis 2-mal pro Monat.

Bei der EAE verhindert die Injektion inaktiverter T-Zell-Klone (im aktiven Zustand sind sie enzephalitogen) die Demyelinisierung nach MBP-Immunisierung [67]; die Zellinaktivierung mit 8-Methoxypsoralen und nachfolgender UV-A-Bestrahlung vermag die spätere Entwicklung einer EAE zu inhibieren [68].

Studien

Eine randomisierte, plazebokontrollierte Studie wurde an 16 Patienten mit chronisch-progredienter MS durchgeführt [69]. Alle Patienten hatten in den 12 Monaten vor ihrem Einschluss eine Verschlechterung des EDSS (Score bei Behandlungsbeginn zwischen 3,0 und 7,0) und erhielten die Photopheresebehandlung (oder eine Scheinbehandlung) über 1 Jahr. Die klinischen Evaluationen wurden mittels dreier Skalen durchgeführt: 1. EDSS, 2. AI (Ambulations-Index) und 3. NRS (Scripps quantitativer Neurostatus, “Neurological rating scale”).

Sekundäre Kriterien waren die Progression des Läsionsvolumens im MRI, Latenzen evozierter Potenziale und die durchflusszytometrische Analyse des Bluts. Insgesamt zeigten sich im Beobachtungszeitraum (während und bis 6 Monate nach Abschluss der Behandlung) keine Unterschiede in den primären und sekundären Prüfvariablen beider Gruppen; schwerwiegende Nebenwirkungen waren nicht aufgetreten.

Kommentar

Die extrakorporale Photopherese veränderte bei dieser kleinen Studie (Fallzahl von 14 Patienten, die das Protokoll erfüllten) über den Beobachtungszeitraum von 18 Monaten nicht den natürlichen Verlauf der chronisch-progredienten MS. Die Autoren argumentieren mit dem nichtsignifikanten Trend zu weniger neuen Gadolinium aufnehmenden Läsionen im MRI unter PTX-Behandlung als mögliches Indiz für eine nicht ausreichende Studiendauer zur Detektion klinisch positiver Effekte. Die 3 verwendeten klinischen Skalen unterschätzten zudem möglicherweise Effekte der Therapie auf die Funktionen der oberen Extremität. Unklar ist, ob – in Analogie zur Behandlung kutaner T-Zell-Lymphome – die Photopherese in Kombination mit einer immunmodula-

torischen Therapie eine Verbesserung der Effizienz bewirken könnte. Obwohl keine Studie bei der schubförmigen MS vorliegt, erscheint ein positiver Effekt der Photopheresebehandlung fraglich.

Schlussbemerkung

Theoretisch Erfolg versprechende Therapien bei der MS können paradoxerweise zu Krankheitsverschlechterungen führen (Lenercept, Infliximab), kurzfristige positive Effekte sich in längeren Beobachtungszeiträumen aufheben (z. B. Sulfasalazin) oder mit unvorhersehbaren Nebenwirkungen assoziiert sein (z. B. Linomid). Gescheiterte Studien wie die Blockierung von TNF- α verdeutlichen die Limitationen des EAE-Tiermodells und der Kernspintomographie als alleinigen "Surrogatmarkern". Gerade die fehlgeschlagenen Strategien sind wichtig für die kritische Revision immunpathologischer Mechanismen sowie ihrer bildgebenden Darstellung und können somit zur Erweiterung des Verständnisses beitragen.

Danksagung. H. Wiendl und O. Neuhaus werden derzeit von einem Stipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt (Wi 1722/1-1; Ne 720/1-1). Die Arbeit von L. Kappos wird von der Schweizerischen MS-Gesellschaft unterstützt.

Literatur

- Hohlfeld R (1997) Biotechnological agents for the immunotherapy of multiple sclerosis: principles, problems and perspectives. *Brain* 120:865–916
- Miller DH, Albert PS, Barkhof F et al. (1996) Guidelines for the use of magnetic resonance techniques in monitoring the treatment of multiple sclerosis. US National MS Society Task Force. *Ann Neurol* 39:6–16
- Fazekas F, Barkhof F, Filippi M et al. (1999) The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology* 53:448–456
- Aggarwal BB, Natarjan K (1996) Tumor necrosis factor: Developments during the last decade. *Eur Cytokine Netw* 7:93–124
- Bazzoni F, Beutler B (1996) The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N Engl J Med* 334:1717–1725
- Selmaj K, Raine CS, Cannella B, Brosnan CF (1991) Identification of lymphotoxin and tumor necrosis factor in multiple sclerosis lesions. *J Clin Invest* 87:949–954
- Cannella B, Raine CS (1995) The adhesion molecule and cytokine profile of multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 37:424–435
- Klinkert WEF, Kojima K, Lesslauer W, Rinner W, Lassmann H, Wekerle H (1997) TNF-alpha receptor fusion protein prevents experimental autoimmune encephalomyelitis and demyelination in Lewis rats: an overview. *J Neuroimmunol* 72:163–168
- Körner H, Lemckert FA, Chaudhri G, Etteldorf S, Sedgwick JD (1997) Tumor necrosis factor blockade in actively induced experimental autoimmune encephalomyelitis prevents clinical disease despite activated T cell infiltration to the central nervous system. *Eur J Immunol* 27:1973–1981
- Beck J, Rondot P, Catinot L, Falcoff E, Kirchner H, Wietzerbi J (1988) Increased production of interferon gamma and tumor necrosis factor precedes clinical manifestation in multiple sclerosis: do cytokines trigger off exacerbations? *Acta Neurol Scand* 78:318–323
- Sharief MK, Hentges R (1991) Association between tumor necrosis factor alpha and disease progression in patients with multiple sclerosis. *N Engl J Med* 325:467–472
- Chofflon M, Juillard C, Juillard P, Gauthier G, Grau GE (1992) Tumor necrosis factor alpha production as a possible predictor of relapse in patients with multiple sclerosis. *Eur Cytokine Netw* 3:523–531
- Rudick RA, Ransohoff RM (1992) Cytokine secretion by multiple sclerosis monocytes. Relationship to disease activity. *Arch Neurol* 49:265–270
- Imamura K, Suzumura A, Hayashi F, Marunouchi R (1993) Cytokine production by peripheral blood monocytes/macrophages in multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand* 87:281–285
- Rieckmann P, Albrecht M, Kitz B et al. (1995) Tumor-necrosis-factor-alpha messenger-RNA Expression in patients with relapsing-remitting multiple-sclerosis is associated with disease-activity. *Ann Neurol* 37:82–88
- Van Oosten BW, Barkhof F, Scholten PET, Mary B, Von Blomberg E, Ader HJ, Polman CH (1998) Increased production of tumor necrosis factor alpha, and not of interferon gamma, preceding disease activity in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 55:793–798
- van Oosten BW, Barkhof F, Truyen L et al. (1996) Increased MRI activity and immune activation in two multiple sclerosis patients treated with the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody cA2. *Neurology* 47:1531–1534
- The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group (1999) TNF neutralization in MS. *Neurology* 53:457–465
- Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M et al. (1993) Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum* 36:1681–1690
- Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD et al. (1999) A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 340:253–259
- Liu J, Marino MW, Wong G et al. (1998) TNF is a potent anti-inflammatory cytokine in autoimmune-mediated demyelination. *Nat Med* 4:78–83
- Eugster HP, Frei K, Bachmann R, Bluethmann H, Lassmann H, Fontana A (1999) Severity of symptoms and demyelination in MOG-induced EAE depends on TNFR1. *Eur J Immunol* 29:626–632
- Stavnezer J (1995) Regulation of antibody production and class switching by TFG- β . *J Immunol* 155:1647–1651
- Schluesener HJ, Lider O (1989) Transforming growth factors β 1 and β 2: cytokines with identical immunosuppressive effects and a potential role in the regulation of autoimmune T cell function. *J Neuroimmunol* 24:249–258
- Johns LD, Flanders KC, Ranges GE, Sriram S (1991) Successful treatment of experimental allergic encephalomyelitis with transforming growth factor- β 1. *J Immunol* 147:1792–1796
- Kuruwilla AP, Shah R, Hochwald GM, Liggitt HD, Paladino MA, Thorbecke GJ (1991) Protective effect of transforming growth factor- β 1 on experimental autoimmune diseases in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:2918–2921
- Racke MK, Bonomo A, Scott DE et al. (1994) Cytokine-induced immune deviation as a therapy for inflammatory autoimmune disease. *J Exp Med* 180:1961–1966
- Stevens DB, Gould KE, Swanborg RH (1994) Transforming growth factor- β 1 inhibits tumor necrosis factor-alpha/lymphotoxin production and adoptive transfer of disease by effector cells of autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 51:77–83
- Fabry Z, Topham DJ, Fee D, Herlein J, Carlino JA, Hart MN, Sriram S (1995) TGF- β 2 decreases migration of lymphocytes in vitro and homing of cells into the central nervous system in vivo. *J Immunol* 155:325–332
- Calabresi PA, Fields NS, Maloni HW et al. (1998) Phase-1 trial of transforming-growth-factor-beta-2 in chronic progressive MS. *Neurology* 51:289–292
- Wahl SM (1994) Transforming growth factor β : the good, the bad, and the ugly [review]. *J Exp Med* 180:1587–1590
- Groux H, Bigler M, de Vries JE, Roncarolo MG (1996) Interleukin-10 induces a long term antigen-specific anergic state in human CD4+ T-cells. *J Exp Med* 184:19–29
- Rott O, Fleischer B, Cash E (1994) Interleukin-10 prevents experimental allergic encephalomyelitis in rats. *Eur J Immunol* 24:1434–1440
- Crisi GM, Santambrogio L, Hochwald GM, Smith SR, Carlino JA, Thorbecke GJ (1995) Staphylococcus enterotoxin B and tumor-necrosis factor-alpha induced relapses of experimental allergic encephalomyelitis: protection by transforming growth factor- β and interleukin-10. *Eur J Immunol* 25:3035–3040
- Cannella B, Gao YL, Brosnan C, Raine CS (1996) IL-10 fails to abrogate experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neurosci Res* 45:735–746
- Porrini AM, Gambi D, Reder AT (1995) Interferon effects on interleukin-10 secretion: mononuclear cell response to interleukin-10 is normal in multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol* 61:27–34
- Salmaggi A, Dufour A, Eoli M et al. (1996) Low serum interleukin-10 levels in multiple sclerosis: further evidence for decreased systemic immunosuppression? *J Neurol* 243:13–17
- Chernoff AE, Granowitz EV, Shapiro L et al. (1995) A randomized controlled trial of IL-10 in humans: inhibition of inflammatory cytokine production and immune responses. *J Immunol* 154:5292–5499

Übersicht

39. Gonzalo J, Gonzalez-Garcia A, Kalland T, Hedlund G, Martinez C, Kroemer G (1993) Linomide, a novel immunomodulator that prevents death in four models of septic shock. *Eur J Immunol* 23:2372–2374
40. Karussis DM, Lehmann D, Slavin S et al. (1993) Inhibition of acute, experimental autoimmune encephalomyelitis by the synthetic immunomodulator Linomide. *Ann Neurol* 34:654–660
41. Karussis DM, Lehmann D, Slavin S et al. (1993) Treatment of chronic relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis with the synthetic immunomodulator Linomide (quinoline-3-carboxamide). *Proc Natl Acad Sci USA* 90:6400–6404
42. Karussis DM, Meiner Z, Lehmann D, Gomori J-M, Schwarz A, Linde A, Abramsky O (1996) Treatment of secondary progressive multiple sclerosis with the immunomodulator linomide: a double blind, placebo-controlled pilot study with monthly magnetic resonance imaging evaluation. *Neurology* 47:341–346
43. Andersen O, Lycke J, Tolleson PO et al. (1996) Linomide reduces the rate of active lesions in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 47:895–900
- 43a. Noseworthy JH, Wolinsky JS, Lublin FD et al. (2000) Linomide in relapsing and secondary progressive MS. Part I: trial design and clinical results. *Neurology* 54:1726–1733
- 43b. Wolinsky JS, Narayana PA, Noseworthy JH et al. (2000) Linomide in relapsing and secondary progressive MS. Part II: MRI results. *Neurology* 54:1734–1741
- 43c. Schwid SR, Trotter JL (2000) Lessons from Linomide: a failed trial but not a failure. *Neurology* 54:1716–1717
44. Peppercorn MA (1984) Sulfasalazine: Pharmacology, clinical use, toxicity, and related new drug development. *Ann Intern Med* 101:377–386
45. Hoult JR (1986) Pharmacological and biochemical actions of sulfasalazine. *Drugs* 32:18–26
46. Prosiegel M, Neu I, Ruhenstroth-Bauer G, Hoffmann G, Vogl S, Mehlber L, Wildfeuer A (1989) Suppression of experimental autoimmune encephalitis by sulfasalazine. *N Engl J Med* 321:545–546
47. Prosiegel M, Neu I, Vogl S, Hoffmann G, Wildfeuer A, Ruhenstroth-Bauer G (1990) Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by sulfasalazine. *Acta Neurol Scand* 81:237–238
48. Noseworthy JH, O'Brien P, Erickson BJ et al. (1998) The mayo-clinic canadian cooperative trial of sulfasalazine in active multiple sclerosis. *Neurology* 51:1342–1352
- 48a. Kappos L (1999) Multiple sclerosis trials. *Lancet* 353:2242–2243
49. Kappos L, Radü EW, Haas J, Hartard CH, Hartung HP, the DSG Study Group (1994) European multicenter trial \pm deoxyspergualine (DSG) versus placebo: results of the first interim analysis [abstract]. *J Neurol* 241 [Suppl 2]:27
50. Kappos L, Radü EW, Dellas S, Hartard C, Hartung HP, Haller P, the DSG Study Group (1996) Deoxyspergualine in the treatment of active MS: final analysis of the European multicenter study. *Neurology* 46 [Suppl 2]:A410–411
- 50a. Beutler E (1992) Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine). *Lancet* 340:952–956
- 50b. Sipe JC (1994) Cladribine in treatment of chronic progressive multiple sclerosis. *Lancet* 344:602–609
- 50c. Beutler E, Sipe JC, Romine JS, Koziol JA, McMillan R, Zyroff J (1996) The treatment of chronic progressive multiple sclerosis with cladribine. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:1716–1720
- 50d. Rice GPA, for the Cladribine Study Group, Filippi M, Comi G, for the Cladribine MRI Study Group (2000) Cladribine and progressive MS: Clinical and MRI outcomes of a multicenter controlled trial. *Neurology* 54:1145–1155
51. Stangel M, Hartung HP, Marx P, Gold R (1998) Intravenous immunoglobulin treatment of neurological autoimmune disorders. *J Neurol Sci* 153:203–214
52. Rodriguez M, Lennon VA (1990) Immunoglobulins promote remyelination in the central nervous system. *Ann Neurol* 27:12–17
53. Van Engelen BG, Hommes OR, Pinckers A, Cruysberg JR, Barkhof F, Rodriguez M (1992) Improved vision after intravenous immunoglobulin in stable demyelinating optic neuritis [letter]. *Ann Neurol* 32:834–835
54. Noseworthy JH, Obrien PC, Petterson TM et al. (1998) Immunoglobulin administration does not reverse visual-acuity loss in long-standing optic neuritis associated with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 44:W247–247
55. Noseworthy JH, Weinshenker BG, O'Brien PC et al. (1997) Intravenous immunoglobulin does not reverse recently acquired, apparently permanent weakness in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 42:M115
- 55a. Stangel M, Boegner F, Klatt CH, Hofmeister C, Seyfert S (2000) Placebo controlled pilot trial to study the remyelinating potential of intravenous immunoglobulins in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68:89–92
56. Stangel M, Compston A, Scolding MJ (1999) Polyclonal immunoglobulins for intravenous use do not influence the behaviour of cultured oligodendrocytes. *J Neuroimmunol* 96:228–233
57. Weiner HL, Friedmann A, Miller A et al. (1994) Oral tolerance: immunologic mechanisms and treatment of animal and human organ-specific autoimmune diseases by oral administration of autoantigens. *Ann Rev Immunol* 12:809–837
58. Chen Y, Kuchroo VK, Inobe J-I, Hafler DA, Weiner HL (1994) Regulatory T cell clones induced by oral tolerance: suppression of autoimmune encephalomyelitis. *Science* 265:1237–1240
59. Weiner HL, Mackin GA, Matsui M, Orav EJ, Khoury SJ, Dawson DM, Hafler DA (1993) Double-blind pilot trial of oral tolerization with myelin antigens in multiple sclerosis. *Science* 259:1321–1324
60. Francis G, Evans A, Panitch H (1997) MRI results of a phase III trial of oral myelin in relapsing-remitting multiple sclerosis [abstract]. *Ann Neurol* 42:467
61. Panitch H, Francis G and the Oral Myelin Study Group (1997) Clinical results of a phase III trial of oral myelin in relapsing-remitting multiple sclerosis [abstract]. *Ann Neurol* 42:459
62. Teitelbaum D, Arnon R, Sela M (1999) Immunomodulation of experimental autoimmune encephalomyelitis by oral administration of copolymer-I. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:3842–3847
63. Tian J, Olcott A, Hanssen L, Zekzer D, Kaufman DL (1999) Antigen-based immunotherapy for autoimmune disease: from animal models to humans? *Immunol Today* 20:190–195
- 63a. Sloan-Lancaster J, Allen PM (1996) Altered peptide ligand induced partial T cell activation: molecular mechanisms and role in T cell biology. *Ann Rev Immunol* 14:1–27
- 63b. Windhagen A, Scholz C, Höllsbert P, Fukaura H, Sette A, Hafler DA (1995) Modulation of cytokine patterns of human autoreactive T cell clones by a single amino acid substitution of their peptide ligand. *Immunity* 2:373–380
- 63c. Sloan-Lancaster J, Evavold BD, Allen PM (1993) Induction of T-cell anergy by altered T-cell-receptor ligand on live antigen-presenting cells. *Nature* 363:156–159
- 63d. Smilek DE, Wraith DC, Hodgkinson S, Dwivedy S, Steinman L, McDevitt HO (1991) A single amino acid change in a myelin basic protein peptide confers the capacity to prevent rather than induce experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 88:9633–9637
- 63e. Nicholson LB, Greer JM, Sobel RA et al. (1995) An altered peptide ligand mediates immune deviation and prevents autoimmune encephalomyelitis. *Immunity* 3:397–405
- 63f. Weilbach FX, Gold R (1999) Disease modifying treatments for multiple sclerosis: what is on the horizon? *CNS drugs* 11:133–157
- 63g. Bielekova B, Goodwin B, Richert N, McFarland HF, Martin R (2000) Antigen-specific immunomodulation confirms the encephalitogenic potential of Myelin basic protein peptide (83–99) in Multiple Sclerosis. *Neurology* 54 [Suppl 3]:A148
- 63h. Kappos L, Comi G, Panitch H et al. (in press) Induction of a non-encephalitogenic Th2 autoimmune response in multiple sclerosis after administration of an altered peptide ligand in a placebo controlled, randomized phase II trial. *Nat Med*
64. Edelson R, Berger C, Gasparro F et al. (1987) Treatment of cutaneous T cell lymphoma by extracorporeal photochemistry: Preliminary results. *N Engl J Med* 316:297–303
65. Vahlquist C, Larsson M, Ernerudh J, Berlin G, Skogh T, Vahlquist A (1996) Treatment of psoriatic arthritis with extracorporeal photochemotherapy and conventional psoralen-ultraviolet A irradiation. *Arthritis Rheum* 39:1519–1523
66. Schwartz J, Gonzalez J, Palangio M, Klainer AS, Bissaccia E (1997) Extracorporeal photochemotherapy in progressive systemic sclerosis: a follow-up study. *Int J Dermatol* 36:380–385
67. Lider O, Reshef T, Beraud E, Ben-Nun A, Cohen IR (1988) Anti-idiotypic network induced by T cell vaccination against experimental autoimmune encephalomyelitis. *Science* 239:181–183
68. Khavari P, Edelson RL, Lider O, Gasparro F, Weiner HL, Cohen IR (1988) Specific vaccination against photoinactivated cloned T cells [abstract]. *Clin Res* 36:662
69. Rostami AM, Sater RA, Bird SJ et al. (1999) A double-blind, placebo-controlled trial of extracorporeal photopheresis in chronic progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 5:198–203