

# Therapie der Multiplen Sklerose mit Fingolimod

## Infektiologische Aspekte und Hinweise zum Impfverhalten

Mit dem oral applizierbaren Sphingosin-1-Phosphat(S1P)-Rezeptormodulator Fingolimod (FTY 720, Gilenya®, Hersteller Novartis) hat die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) am 17. März 2011 ein neues Therapieprinzip für Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (MS) EU-weit zugelassen [4].

Der aktive Metabolit Fingolimod-Phosphat wirkt nach heutigem Kenntnisstand über eine Modulation der Lymphozytenmigration: Als funktioneller Antagonist der S1P-Rezeptoren auf Lymphozyten blockiert Fingolimod-Phosphat die Migration von Lymphozyten aus dem lymphatischen Geweben („Lymphozyten-Egress“). Aufgrund seiner lipophilen Eigenschaften überwindet es außerdem leicht die Blut-Hirn-Schranke, sodass es dort an S1P-Rezeptoren neuraler Zellen binden kann. Dies ist nach In-vitro-Untersuchungen ein möglicher zusätzlicher Faktor für die krankheitsmodulierende Wirkung von Fingolimod bei MS [1, 3].

Aufgrund der zulassungsrelevanten FREEDOMS- [8] und TRANSFORMS-Studie [2] ist Fingolimod als krankheitsmodifizierende Monotherapie für erwachsene Patienten mit hoch aktiver schubförmiger Multipler Sklerose zugelassen, die

- trotz Behandlung mit einem  $\beta$ -Interferon eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, (d. h. kein Ansprechen auf einen vollständigen und angemessenen, normalerweise mindestens ein

Jahr dauernden Zyklus einer  $\beta$ -Interferon-Therapie mit mindestens einem Schub und mindestens 9 T<sub>2</sub>-hyperintensiven zerebralen MRT[Magnetresonanztomographie]-Läsionen oder mindestens einer Gadolinium[Gd]-anreichernden Läsion; „Nonresponder“ auch definierbar als mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben)

oder

- an einer rasch fortschreitenden, schweren schubförmig-remittierend verlaufenden Multiplen Sklerose, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr und mit einer oder mehr Gd-anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T<sub>2</sub>-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT, leiden.

Für die krankheitsmodifizierende Monotherapie wird einmal täglich eine Kapsel mit 0,5 mg Fingolimod eingenommen [4]. Die Therapie steht seit dem 15.04.2011 in Deutschland zur Verfügung.

### Fingolimod und Infektionen

Aus infektiologischer Sicht ist hervorzuheben, dass in der FREEDOMS-Studie [8] sowohl in den Fingolimod-Gruppen als auch in der Placebogruppe eine

ähnliche Anzahl von Infekten beobachtet wurde (69–72%). Untere Atemwegsinfekte mit Bronchitis und Pneumonie waren häufiger in der Fingolimod- als in der Placebogruppe; 9,6% in der Gruppe mit 0,5 mg Fingolimod, 11,5% in der 1,25-mg-Fingolimod-Gruppe und 6% in der Placebogruppe. Schwere Infekte traten lediglich bei 1,6–2,6% der Patienten auf, Harnwegsinfekte waren dabei die einzige Infektionsmanifestation, die bei mehr als einem Probanden (2 Patienten unter 0,5 mg Fingolimod) auftrat. Herpesvirusinfektionen wurden bei 7 Patienten in der 0,5-mg-Fingolimod-Gruppe, bei 3 in der 1,25-mg-Fingolimod-Gruppe und bei 4 Patienten in der Placebogruppe berichtet. Zwei Fälle von Herpesvirusinfektionen wurden als SAE („serious adverse event“, schwere unerwünschte Nebenwirkung) klassifiziert: ein Fall mit genitalem Herpes (1,25 mg Fingolimod), ein Fall von Herpes simplex labialis (0,5 mg Fingolimod).

In der TRANSFORMS-Studie [2] traten in allen 3 Studienarmen vergleichbar viele Infektionen (51–53%) auf. Unter Fingolimod waren jedoch milde und moderate Atemwegsinfekte etwas häufiger als in der Interferon- $\beta$ -Gruppe. In dem 1,25-mg-Fingolimod-Arm traten zudem 2 Blinddarmentzündungen auf. Eine Herpesvirusinfektion wurde bei 2,1% in der 0,5-mg-Fingolimod-Gruppe, bei 5,5% in der 1,25-mg-Fingolimod-Gruppe und bei 2,8% in der Interferon- $\beta$ -Gruppe diagnostiziert, wobei es sich in 93% um milde

Verläufe handelte. Besonders zu erwähnen sind die beiden fatal verlaufenden Infektionen einer Herpesenzephalitis und einer Varicella-Zoster-Virus (VZV)-Infektion in der Hochdosisgruppe mit Fingolimod.

Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang, dass bei dem Patienten mit Herpes-simplex-Virus (HSV)-Enzephalitis die indikationsspezifische Einleitung einer antiviralen Therapie mit Aciclovir erst um eine Woche verzögert erfolgte.

Bei der Patientin mit primär disseminierter VZV-Infektion ohne vorherige VZV-Exposition wurde neben der Fingolimod-Therapie (1,25 mg/Tag) gleichzeitig eine hochdosierte Glukokortikosteroidtherapie durchgeführt, die über eine 5-tägige Pulstherapie zur Schubbehandlung hinausging. Aufgrund der Komplexität beider Fälle ist eine abschließende Bewertung des Zusammenhanges einer Fingolimod-Therapie und dem Verlauf von Herpesvireninfektionen noch nicht möglich.

Das hat die Zulassungsbehörden erstmals in der Fachinformation eines MS-Therapeutikums zu folgenden Hinweisen veranlasst: Vor Therapiebeginn sollten bei Patienten, die bislang nicht an Windpocken erkrankt waren oder nicht gegen das VZV geimpft wurden der VZV-Antikörper-Titer bestimmt werden. *Bei Patienten mit negativem Antikörpertest sollten vor Beginn der Fingolimod-Therapie eine VZV-Impfung in Erwägung gezogen werden. Der Behandlungsbeginn der Fingolimod-Therapie sollte dann erst einen Monat nach Impfung erfolgen, damit die Impfung ihre volle Wirkung entfalten kann* [15].

Ein jüngst publizierter Fall einer disseminierten Varizelleninfektion 39 Monate nach Fingolimod-Therapie-Beginn (Nachbeobachtung der TRANSFORMS-Studie) bestätigt die Sinnhaftigkeit der VZV-Antikörper-Bestimmung vor Therapiebeginn und die schnellstmögliche Einleitung einer parenteralen antiviralen Hochdosistherapie bei Auftreten einer Varizelleninfektion [18].

Aus epidemiologischen Untersuchungen zur VZV-Seroprävalenz in der Allgemeinbevölkerung ist bekannt, dass diese vom Kindes- zum Jugendalter deutlich ansteigt. In Deutschland haben bereits 94,2% der 10- bis 11-Jährigen Antikörper gegen VZV entwickelt, Erwachsene über

Nervenarzt 2012 · 83:236–242 DOI 10.1007/s00115-011-3360-1  
© Springer-Verlag 2011

A. Winkelmann · M. Löbermann · E.C. Reisinger · U.K. Zettl

## Therapie der Multiplen Sklerose mit Fingolimod. Infektiologische Aspekte und Hinweise zum Impfverhalten

### Zusammenfassung

Seit April 2011 steht mit Fingolimod (FTY 720, Gilenya®) ein neues und oral applizierbares Medikament zur Behandlung der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose in Deutschland zur Verfügung. Aufgrund der Sicherheitssignale aus den zulassungsrelevanten Studien erfolgte die Zulassung nur unter besonderen Auflagen. Fingolimod wird in der EU (Europäische Union) indikationsgemäß nicht als Basistherapie, sondern im Sinne einer Eskalationstherapie eingesetzt. Neben der Durchführung engmaschiger neurologischer Verlaufsuntersuchungen und Laborkontrollen ist das Augenmerk insbesondere wegen des immunsuppressiven Wirkprinzips auf infektiologische Komplikationen zu richten. Wegen zweier fatal verlaufender Herpesvireninfektionen innerhalb der TRANSFORMS-Studie müssen vor Therapie-

beginn mit Fingolimod Patienten ohne anamnestic bekannte Windpockenerkrankung bzw. ohne Impfung gegen das Varicella-Zoster-Virus (VZV) auf Antikörper gegen VZV getestet werden.

Wie unter anderen immunsuppressiven Behandlungsstrategien ist ein Impferfolg mit suffizientem Titeranstieg unter einer Fingolimod-Therapie nicht garantiert. Daher sollten Impfplücken nach Möglichkeit vor Therapiebeginn geschlossen werden bzw. der Erfolg von Impfungen während der Fingolimod-Therapie anhand von Antikörpertiterbestimmungen kontrolliert werden.

### Schlüsselwörter

Fingolimod · Multiple Sklerose · Infektionserkrankung · Impfungen · Varizella-Zoster-Virus

## Fingolimod treatment for multiple sclerosis patients. Infectiological aspects and recommendations for vaccinations

### Summary

Since April 2011 fingolimod (FTY 720, Gilenya®), a new oral treatment, is available for relapsing-remitting multiple sclerosis (MS) in Germany. Adverse effects in pre-marketing clinical controlled multicenter studies have led to specific precautions that have to be followed before initiating treatment. According to the European Union prescribing information fingolimod is not to be used as a first-line treatment, but is licensed as a second-line option or escalating therapy of MS. During treatment physical and neurological examinations as well as regular blood counts should be performed. The immunosuppressive mode of action of fingolimod requires increased awareness of infectious complications. Due to two fatal herpetic infections

during the TRANSFORMS trial all patients without a history of chicken pox or without vaccination against varicella zoster virus (VZV) should be tested for antibodies to VZV.

Comparably to other immunosuppressive treatment strategies the immune response to vaccines may be hampered during treatment with fingolimod. Thus, on the one hand, vaccination gaps should be closed before initiation of fingolimod treatment and, on the other hand, success of vaccinations during fingolimod therapy may have to be checked by antibody titre assessment.

### Keywords

Fingolimod · Multiple sclerosis · Infectious disease · Vaccinations · Varicella zoster virus

40 Jahre weisen zu über 99% Antikörper auf und die Seroprävalenz bei Frauen im gebärfähigen Alter lag bei 96,3% [20]. In einer britischen Studie bei Patienten mit Hauterkrankungen vor einer geplanten immunsuppressiven Therapie waren nur 1,4% ohne nachweisbare VZV-Serumantikörper [6], vergleichbar mit 1,5% VZV-Antikörper-negativen HIV-positiven Erwachsenen [14].

Bereits 2005 hat die Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut die Empfehlung herausgegeben, dass vor jeder geplanten immunsuppressiven Therapie VZV-seronegative Patienten 2 Dosen eines Varizellenimpfstoffs erhalten sollten [17].

Im Gegensatz zu anderen immunsuppressiven Therapiestrategien zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen finden sich bislang unter einer Fingolimod-

Therapie keine Hinweise für die Manifestation einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML).

In klinischen Studien zur Multiplen Sklerose war die gleichzeitige Anwendung von Fingolimod und einer kurzfristigen Glukokortikosteroidpulstherapie zur Schubbehandlung nicht mit einer erhöhten Infektionsrate assoziiert [2, 8].

Ausgehend vom fatalen Verlauf der oben genannten Patientin mit primär disseminierter VZV-Infektion sollte aus gegenwärtiger Sicht eine längerfristige Glukokortikosteroidtherapie z. B. im Rahmen einer Schubbehandlung von mehr als 5 Tagen vermieden werden.

### Therapieinitiation und -monitoring aus infektiologischer Sicht

Patienten mit einem bestehenden Immundefizienzsyndrom und Patienten mit einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen dürfen nicht mit Fingolimod behandelt werden. Dies gilt auch für Patienten die bereits eine immunsuppressive Therapie erhalten oder durch eine vorangehende Behandlung noch immungeschwächt sind. Dieser Aspekt ist bei der Therapieinitiation von Fingolimod zu berücksichtigen, wenn Patienten zuvor mit immunsuppressiven MS-Therapeutika mit langer biologischer Halbwertszeit wie Azathioprin, Mitoxantron oder Natalizumab behandelt wurden. Daher sollte vor Beginn der Fingolimod-Therapie die Immunkompetenz der Patienten wiederhergestellt sein (Normalisierung von therapieassoziierten Zytopenien und humoralen Immunparametern). Der Abstand zwischen diesen Therapien sollte in der Regel mindestens 3 und besser eher 6 Monate betragen.

Schwere aktive Infektionen und aktive chronische Infektionen (Hepatitis, Tuberkulose, AIDS) stellen ebenso eine Kontraindikation für die Fingolimod-Therapie dar.

Fingolimod reduziert dosisabhängig die periphere Lymphozytenzahl bis auf 20–30% des Ausgangswertes. Daher sollte vor Behandlungsbeginn mit Fingolimod ein aktuelles Differenzialblutbild vorliegen. Während der Fingolimod-Behandlung sind regelmäßige und zusätz-

lich bei Infektverdacht zeitnahe Kontrollen des Differenzialblutbildes empfohlen. Bei einer Gesamtlymphozytenzahl geringer als  $0,2 \times 10^9/l$  sollte die Fingolimod-Behandlung bis zur Befundbesserung (mehr als  $0,2 \times 10^9/l$  Lymphozyten) pausiert werden.

Bei Patienten mit schweren aktiven Infekten sollte der Behandlungsbeginn mit Fingolimod bis zum Abklingen der Infektion verschoben werden [15].

Falls unter der Fingolimod-Therapie schwere Infektionen auftreten ist das Absetzen der Therapie zu erwägen und die Wiederaufnahme der Behandlung nur unter individueller Nutzen-Risiko-Abwägung vorzunehmen.

Im Falle eines Lippenherpes ist einerseits eine besondere klinische Wachsamkeit hinsichtlich einer möglichen Generalisierung zu fordern und andererseits eine frühzeitige systemische Therapie mit Aciclovir zu erwägen. Bei Hinweisen auf eine systemische Manifestation ist eine schnellstmögliche intravenöse Aciclovir-Therapie indiziert. In Abhängigkeit der Schwere des Krankheitsbildes kann auch das Pausieren bzw. Absetzen von Fingolimod notwendig werden.

Die Auswaschphase für Fingolimod kann bis zu 2 Monate betragen. Die biologische Wirkung von Fingolimod mit Verminderung der Lymphozytenzahl kann in Einzelfällen aber über 2 Monate nach Beendigung der Therapie anhalten [5, 7, 13], weswegen die Überwachung der Patienten hinsichtlich infektiologischer Probleme für mindestens 2 Monate nach Therapieende fortgesetzt werden sollte. In Abhängigkeit der Lymphozytenzahl muss die Dauer des Monitorings nach Therapieende individuell angepasst werden.

### Fingolimod und Impfungen

Die VZV-Impfung stellt Behandler und MS-Patienten jedoch vor das Dilemma, dass es sich bei den derzeit verfügbaren VZV-Impfungen um Lebendimpfstoffe handelt. Bei MS-Patienten wird der Einsatz von Lebendimpfstoffen sehr kritisch bewertet, da eine impfassozierte Krankheitsexazerbation der MS potenziell gegeben ist [9, 19]. Daher sollte eine individuelle Risikoabschätzung in spezialisierten MS-Zentren mit Expertise für Impfungen

erfolgen. Hierbei muss insbesondere die anamnestiche und aktuelle Immunmodulation bzw. Immunsuppression und die gegenwärtige Krankheitsaktivität (Schubfrequenz, Schubintensität) individuell berücksichtigt werden.

Allgemein empfiehlt die STIKO für immunsuppressiv behandelte Patienten, dass aktive Immunisierungen bei hohen systemischen Kortisondosen ( $\geq 20$  mg Prednison pro Tag über mehr als 14 Tage) erst 4 Wochen nach Beendigung der Steroidtherapie durchgeführt werden sollten [17]. Für andere immunsuppressive Behandlungen sollten aktive Immunisierungen, insbesondere mit Lebendimpfstoffen, nur in Absprache mit Spezialabteilungen geplant werden [17].

In Deutschland stehen zur VZV-Immunisierung alternativ 3 Lebendimpfstoffe zur Verfügung: Varilix® und Varivax® werden zur Vorbeugung einer primären Windpockenerkrankung, Zostavax® wird bei älteren Menschen zur Vorbeugung eines Herpes zoster (Reaktivierung der VZV-Infektion) eingesetzt.

Nach individueller Indikationsstellung bei VZV-seronegativen MS-Patienten, die mit Fingolimod behandelt werden sollen, empfehlen wir aus unserer Sicht aufgrund der geringeren Konzentration des Impfantigens in den Windpockenimpfstoffen die Verwendung von Varilix® oder Varivax®, die 2-malig im Abstand von 4 bis 8 Wochen subkutan geimpft werden sollten.

Gelingt der Nachweis eines Impferfolges 4 Wochen nach der 2. Impfung mittels Antikörpertiteranstieg, ist der Beginn der Fingolimod-Therapie möglich.

Bei hochaktiver MS und negativem VZV-Antikörper-Status ist die Impfindikation gegen VZV zurückzustellen, da durch die Schubtherapie mit einem Glukokortikosteroidpuls die VZV-Impfung frühestens 4 Wochen nach Beendigung der Steroidtherapie durchgeführt werden kann. In diesem speziellen Szenario ist die sofortige Einstellung auf Fingolimod nicht als Behandlungsoption gegeben.

Prinzipiell sollte derzeit aus unserer Sicht aufgrund der VZV-Problematik im Zusammenhang mit der Fingolimod-Therapie bei Patienten mit MS möglichst frühzeitig der VZV-Antikörper-Status überprüft werden, um potenzielle Impflücken in Zeiten von

Hier steht eine Anzeige.



Hier steht eine Anzeige.



geringer MS-Krankheitsaktivität bzw. vor Beginn einer Therapie mit DMD („disease-modifying drugs“) schließen zu können. Diesen Patienten kann dann im weiteren Krankheitsverlauf auch eine Fingolimod-Therapie als Behandlungsoption zur Verfügung stehen.

## Fingolimod und Impferfolg

Grundsätzlich wird in der Fachinformation von Fingolimod darauf hingewiesen, dass der Impferfolg jedweder Impfung während und bis zu 2 Monate nach einer Behandlung mit Fingolimod eingeschränkt sein kann [13, 15]. Dies impliziert, dass vor Beginn einer Fingolimod-Therapie der Impfstatus des Patienten überprüft werden muss und notwendige Impfungen aktualisiert werden sollten.

Unter Therapie mit Fingolimod und bis 2 Monate nach Therapieende sind Lebendimpfstoffe wie Gelbfieber, Masern, Mumps, Röteln oder VZV kontraindiziert. Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen kann, insbesondere bei immunsupprimierten Patienten, ein erhöhtes Infektionsrisiko mit dem Impferreger beinhalten.

Gripeschutzimpfungen (saisonale Influenza) führen bei MS-Patienten unter Fingolimod-Therapie zu vergleichbaren impfspezifischen Immunantworten wie bei gesunden Kontrollprobanden. In einer rezent publizierten Studie war der Anstieg der Influenza-A/B-IgM- und -IgG-Antikörper-Konzentration und die Verträglichkeit der Impfung bei beiden untersuchten Gruppen gleich gut [12].

Eine weitere Studie konnte sowohl bei MS-Patienten unter Fingolimod-Therapie als auch unter Interferon- $\beta$ -Therapie wie bei gesunden Kontrollprobanden die Ausbildung einer Influenza-A/B-spezifischen zellulären und humoralen Impfantwort belegen [11]. Die Verträglichkeit der Impfung war in allen drei untersuchten Gruppen gleich gut.

Im Gegensatz dazu fanden sich bei MS-Patienten nach Pneumokokken-Polysaccharid-Impfung (PPV-23) unter Fingolimod-Therapie (0,5 mg/Tag) Ansprechraten (4facher Titeranstieg) des IgG-Titers bei 25% weniger und des IgM-Titers bei 40% weniger Probanden als in der Vergleichsgruppe gesunder Kontrollpersonen [13, 16].

Eine unspezifische Immunstimulation mit Hämocyanin als hochmolekularem Proteinkomplex (Keyhole-Limpet-Hämocyanin) zeigte eine vergleichbare IgG-Immunreaktion und eine um 75% verminderte IgM-Immunreaktion unter Fingolimod im Vergleich zu Gesunden [5, 16].

Grundsätzlich sollte der Impferfolg von notwendigen Impfungen mit Totimpfstoffen unter Fingolimod mittels Antikörpertiterbestimmungen kontrolliert werden [9, 10].

## Fazit für die Praxis

- Während einer Fingolimod-Therapie ist bezüglich Infektionserkrankungen eine besondere klinische Wachsamkeit angeraten.
- Das Therapiemonitoring umfasst neben regelmäßigen klinisch-neurologischen Verlaufsuntersuchungen unter anderem auch Differenzialblutbildkontrollen.
- Bei Gesamtlymphozytenzahlen unterhalb von  $0,2 \times 10^9/l$  ist die Fingolimod-Therapie zu pausieren.
- Unter einer Fingolimod-Therapie kann es zu fatal verlaufenden Herpesvirusinfektionen kommen.
- Vor einer Therapie mit Fingolimod sollte immunologischer Schutz vor Varizelleninfektionen gegeben sein.
- Über 96% der Erwachsenen haben nachweisbare VZV-Antikörper, ungeschützte MS-Patienten sollten geimpft werden, wobei beim Lebendimpfstoff Nebenwirkungen und Kontraindikationen individuell beachtet werden müssen.
- Grundsätzlich sollte der Erfolg von empfohlenen (STIKO-) und Indikationsimpfungen unter der Fingolimod-Therapie anhand von Antikörpertiterbestimmungen kontrolliert werden.

## Korrespondenzadresse

### Dr. A. Winkelmann

Klinik und Poliklinik für Neurologie,  
Universität Rostock  
Gehlsheimer Str. 20, 18147 Rostock  
alexander.winkelmann@med.uni-rostock.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin:

Prof. Dr. U.K. Zettl ist als Referent für die Firma Bayer Health Care, Biogen Idec, Merck Serono, Sanofi-Aventis und Teva tätig.

Prof. Dr. E. C. Reisinger und Dr. M. Löbermann haben Phase-III- und -IV-Studien mit folgenden Sponsoren durchgeführt: Sanofi Pasteur MSD, GlaxoSmithKline, Novartis Behring, Roche Pharma, und Intercell.

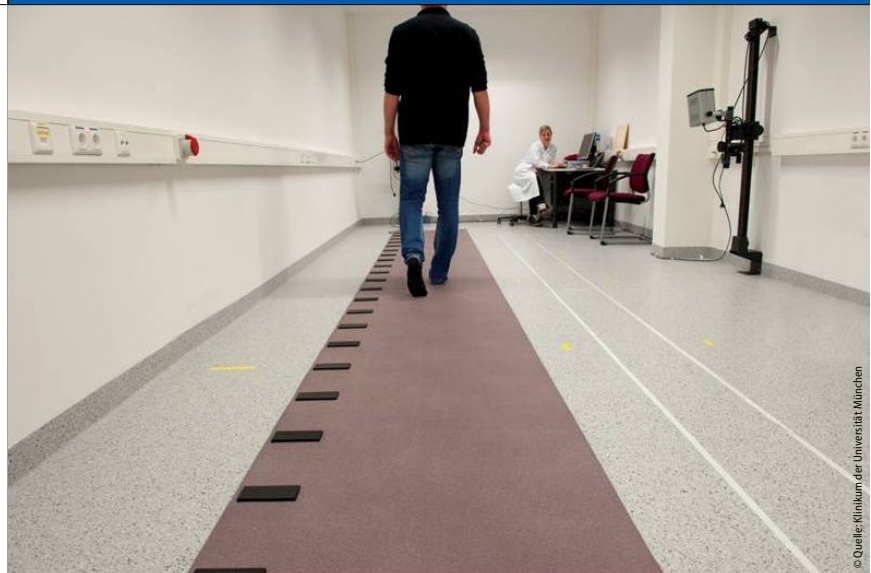
Dr. A. Winkelmann erhielt Vortragshonorare und Reisekostenzuschüsse folgender Firmen: Bayer Health Care, Octapharma AG, Biogen Idec und Merck Serono.

## Literatur

1. Aktas O, Ingwersen J, Kieseier B et al (2011) Oral fingolimod in multiple sclerosis: therapeutic modulation of the sphingosine-1-phosphate system. *Nervenarzt* 82:215–225
2. Cohen JA, Barkhof F, Comi G et al (2010) Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 362:402–415
3. Cohen JA, Chun J (2011) Mechanisms of fingolimod's efficacy and adverse effects in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 69:759–777
4. EMA (2011) Gilenya: EPAR – Product Information. 30/03/2011. Online: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002202/WC500104528.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf)
5. FDA (2010) Gilenya-Approved Labeling Text. 21 September 2010. Online: [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/022527s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022527s000lbl.pdf)
6. Hackett CB, Wall D, Fitzgerald SF et al (2011) Varicella zoster virus immunity in dermatological patients on systemic immunosuppressant treatment. *Br J Dermatol* (in press)
7. Johnson TA, Shames I, Keezer M et al (2010) Reconstitution of circulating lymphocyte counts in FTY720-treated MS patients. *Clin Immunol* 137:15–20
8. Kappos L, Radue EW, O'Connor P et al (2010) A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 362:387–401
9. Löbermann M, Winkelmann A, Reisinger EC, Zettl UK (2010) Impfen und Multiple Sklerose. *Nervenarzt* 81:181–193
10. Loebermann M, Borso D, Hilgendorf I et al (2011) Immunization in the adult immunocompromised host. *Autoimmun Rev*. DOI 10.1016/j.autrev.2011.05.015 (Epub ahead of print)
11. Mehling M, Fritz S, Hilbert P et al (2010) Cellular and humoral influenza vaccine-specific immune responses in patients with multiple sclerosis treated with FTY720 or interferon-beta. *Neurology* 74:A372
12. Mehling M, Hilbert P, Fritz S et al (2011) Antigen-specific adaptive immune responses in fingolimod-treated multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 69:408–413
13. Mehling M, Johnson TA, Antel J et al (2011) Clinical immunology of the sphingosine 1-phosphate receptor modulator fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Neurology* 76:S20–S27
14. Molton J, Smith C, Chaytor S et al (2010) Seroprevalence of common vaccine-preventable viral infections in HIV-positive adults. *J Infect* 61:73–80
15. Novartis (2011) Gilenya Fachinformation. März 2011. Online: [www.fachinfo.de/data/fi/jse-arch?praep](http://www.fachinfo.de/data/fi/jse-arch?praep)



16. Schmouder R, Boulton C, Wang N, David O (2010) Effects of fingolimod on antibody response following steady state dosing in healthy volunteers: 4-week, randomized, placebo-controlled study. *Mult Scler* 16:S135
17. STIKO (2005) Hinweise zu Impfungen für Patienten mit Immundefizienz. *Epidemiol Bull* 39:353–364
18. Uccelli A, Ginocchio F, Mancardi GL, Bassetti M (2011) Primary varicella zoster infection associated with fingolimod treatment. *Neurology* 76:1023–1024
19. Winkelmann A, Loebermann M, Reisinger EC et al (2011) Fingolimod treatment for MS patients – what do we do with varicella? *Ann Neurol* (in press)
20. Wutzler P, Farber I, Wagenpfeil S et al (2001) Seroprevalence of varicella-zoster virus in the German population. *Vaccine* 20:121–124



© Quelle: Klinikum der Universität München

## VERTIGO XVI - Münchner Schwindel-Seminar 2012

Diagnose und Therapie von Schwindelsyndromen, Okulomotorik- und Gangstörungen

Am 6. und 7. Juli 2012 findet das sechzehnte Münchner Vertigo-Seminar unter der wissenschaftlichen Leitung von M. Strupp, M. Dieterich, E. Krause, K. Jahn und T. Brandt statt. Es wird gemeinsam vom Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrum für Schwindel, Gleichgewichts- und Okulomotorikstörungen (IFB<sup>LMU</sup>), der Neurologischen Klinik und der HNO-Klinik des Klinikums der Universität München veranstaltet.

Die Schwerpunkte dieser praxisorientierten Veranstaltung liegen am ersten Tag auf der Erhebung der Anamnese, der klinischen Untersuchung zur Differenzierung zwischen zentralen und peripheren Schwindelsyndromen, zerebellären Okulomotorikstörungen sowie der Differentialdiagnose des Phobischen Schwankschwindels, von Schwindelsyndromen bei Kindern und Gangstörungen. Am Ende des ersten Tages steht ein Videoquiz sowie eine offene Diskussion mit allen Referenten.

Am zweiten Tag werden parallel Kurse mit praktischen Übungen stattfinden. Hier liegt der Schwerpunkt auf okulomotorischen Störungen. Diese Kurse sind gleichermaßen geeignet für Neurologen, HNO- und Augenärzte, Orthoptistinnen und MTAs. Sie sollen in die körperlichen und apparativen Untersuchungstechniken sowie Therapieverfahren einführen und Kenntnisse sowie praktische Fertigkeiten vertiefen.

### Veranstalter:

IFB<sup>LMU</sup>, Neurologische Klinik und HNO-Klinik  
Klinikum der Universität München  
Campus Großhadern  
Marchioninistraße 15, 81377 München

### Anmeldung:

[www.schwindelambulanz-muenchen.de](http://www.schwindelambulanz-muenchen.de)

Anmeldeschluss ist der 15. Juni 2012