

Journal für

# Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/  
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Update - Behandlung der Multiplen  
Sklerose: Orale Therapie und neue  
Biologika**

Seifert-Held T

*Journal für Neurologie*

*Neurochirurgie und Psychiatrie*

2014; 15 (2), 76-80

Homepage:

**www.kup.at/**

**JNeurolNeurochirPsychiatr**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche

Indexed in  
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

# 76. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie DGNC

Joint Meeting mit der Französischen  
Gesellschaft für Neurochirurgie



**2025**  
1.–4. Juni  
**HANNOVER**

[www.dgnc-kongress.de](http://www.dgnc-kongress.de)

Im Spannungsfeld zwischen  
Forschung und Patientenversorgung

**PROGRAMM JETZT ONLINE EINSEHEN!**



Deutsche  
Gesellschaft für  
Epileptologie



# 64. JAHRESTAGUNG

der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

**10.–13. Juni 2026**  
**Würzburg**



# Update – Behandlung der Multiplen Sklerose: Orale Therapien und neue Biologika

T. Seifert-Held

**Kurzfassung:** In der Schubprophylaxe der Multiplen Sklerose werden künftig mehrere, oral einzunehmende Substanzen zur Verfügung stehen, die in dieser Übersichtsarbeit in ihrer aus klinischen Phase-III-Studien bekannten Wirkung und dem Nebenwirkungsprofil dargestellt werden. Mit Fingolimod findet sich darunter die in der Medizin neue Substanzklasse der Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren. Andere Präparate (Teriflunomid, Dimethylfumarat) sind bereits aus Anwendungen in der Rheumatologie und Dermatologie bekannt. In der Hämatologie verwendete Lymphozyten-depletierende monoklonale Antikörper (Alemtuzumab, Anti-CD20-Anti-

körper) können künftig möglicherweise auch als Optionen zur Therapieeskalation zur Verfügung stehen.

**Schlüsselwörter:** Multiple Sklerose, orale Therapien, monoklonale Antikörper

**Abstract: Update: Treatment of Multiple Sclerosis – Oral Therapies and New Biologicals.** Several oral treatments to prevent relapses in multiple sclerosis will be available in the near future. This review provides data about their efficacy and side effects as derived from clinical phase-III studies. Among these oral

therapies, fingolimod is the first in the new class of sphingosine-1-phosphate receptor-modulating agents. Other new drugs (teriflunomid, dimethyl fumarate) have been derived from previous applications in rheumatology and dermatology. Monoclonal antibodies which deplete lymphocytes as used in hematological malignancies (alemtuzumab, anti-CD20 antibodies) may arise as an opportunity for escalation therapy in the future. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2014; 15 (2): 76–80.**

**Key words:** multiple sclerosis, oral therapies, monoclonal antibodies

## ■ Einleitung

Für die etablierten Basistherapeutika der Multiplen Sklerose (MS), Beta-Interferone und Glatirameracetat, sind Wirkung und Nebenwirkungsprofil gut bekannt. In den vergangenen Jahren wurde der Applikationsmodus dieser Substanzen durch die Einführung technischer Hilfen vereinfacht. Gegenwärtige Bemühungen zielen darauf, die Häufigkeit der Applikation zu reduzieren. Oral einzunehmende Medikamente stellen einen weiteren Schritt zur einfacheren Anwendung und verbesserten Compliance dar und finden nun Eingang in die Routinebehandlung. In der Therapieeskalation bewährt ist Natalizumab, der bisher einzige zugelassene monoklonale Antikörper in der Therapie der MS. Im Folgenden sollen die oralen Medikamente als auch neue Biologika dargestellt werden, die das therapeutische Spektrum in der MS künftig deutlich erweitern werden.

## ■ Fingolimod (FTY720)

Das erste, in randomisierten Studien geprüfte und bereits zugelassene orale Medikament zur Schubprophylaxe der Multiplen Sklerose, Fingolimod, stellt ein gänzlich neues, bisher noch in keinem anderen Bereich der westlichen Medizin angewendetes Therapieprinzip dar: die Sphingosin-1-Phosphat-(S1P-) Rezeptor-Modulation. S1P-Rezeptoren sind auf einer Reihe von Zelltypen lokalisiert und spielen eine Rolle in Proliferation, Differenzierung und Migration. Das Lysosphingolipid S1P, der endogene Ligand, findet sich sowohl in der peripheren Zirkulation als auch im zentralen Nervensystem. Die Ursprungssubstanz exogen applizierbarer S1P-Rezeptor-Liganden ist das Myriocin aus dem Pilz *Isaria sinclairii*, der in

der traditionellen chinesischen Medizin verwendet wird. Eine Reihe synthetischer S1P-Rezeptor-Liganden wurden entwickelt, die sich in ihrer Affinität zu den Subtypen des S1P-Rezeptors unterscheiden. Die Bindung der Liganden an S1P-Rezeptoren auf der Oberfläche von Lymphozyten bewirkt eine Rezeptor-Downregulation. Damit wird die Rezirkulation der Lymphozyten aus den sekundären lymphatischen Organen (Lymphknoten, Peyersche Plaques, Lymphfollikel u. a.) zurück in die Blutbahn verhindert. Die Lymphozyten werden sozusagen in den sekundären lymphatischen Organen „festgehalten“. Ein zusätzlicher therapeutischer Effekt dieser Substanzklasse ist durch die Beeinflussung der endothelialen Schrankenfunktion möglich. Die Adhärenz der Endothelzellen der Hirnkapillaren untereinander wird verstärkt, was die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke verringert [1].

Fingolimod wirkt in seiner phosphorylierten Form als Ligand und Modulator am S1P-Rezeptor der Lymphozyten [2]. Eine placebokontrollierte Studie (FREEDOMS) ergab eine Reduktion der Schubrate um 55 % bzw. 60 % für 2 verschiedene Dosierungen von Fingolimod [3]. Diese Studie zeigte auch einen statistisch signifikanten positiven Effekt auf die Verhinderung einer bleibenden Behinderung im Untersuchungszeitraum im Vergleich zu Placebo. Fingolimod wurde in einer weiteren Phase-III-Studie über ein Jahr im Vergleich zu einer etablierten Therapie zur Schubprophylaxe der MS mit Interferon- $\beta$ -1a untersucht (TRANSFORMS) [4]. Dabei ergab sich eine Reduktion der Schubrate um 52 % bzw. 39 % für die 2 untersuchten Dosierungen von Fingolimod (0,5 oder 1,25 mg). Subgruppenanalysen in FREEDOMS und auch die TRANSFORMS-Extensionsstudie zeigten eine Reduktion der Schubrate nach einem Therapiewechsel auf Fingolimod bei vorheriger Therapie mit Interferon- $\beta$ -1a [5, 6]. Entsprechend seiner Wirksamkeit und dem Nebenwirkungsprofil wird Fingolimod in der Therapieeskalation nach Versagen der Basistherapien angewendet [7].

Die Nebenwirkungen von Fingolimod resultieren einerseits aus der Immunsuppression und andererseits aus der Wirkung

Eingelangt am 20. April 2013; angenommen am 4. Juli 2013; Pre-Publishing Online am 12. August 2013

Aus der Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz

**Korrespondenzadresse:** PD Dr. med. Thomas Seifert-Held, MBA, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 22; E-Mail: thomas.seifert@medunigraz.at

der Substanz auf S1P-Rezeptoren in den verschiedenen Organen. Die Gesamtzahl von Infektionserkrankungen war in den beiden Zulassungsstudien für die mit Fingolimod behandelten Patienten und die jeweiligen Vergleichsgruppen gleich. In der FREEDOMS-Studie traten häufiger Infektionserkrankungen des unteren Respirationstrakts auf. In der TRANSFORMS-Studie hingegen traten in der mit der höheren Dosis Fingolimod behandelten Gruppe mehr Herpes-Virus-Infektionen auf. Zwei Patienten verstarben, ein Patient an einer Herpes-Enzephalitis und ein anderer an einer disseminierten Varizella-Zoster-Infektion. Für die klinische Routine ist es daher erforderlich, den Antikörperstatus gegen Varizella-Zoster-Virus zu bestimmen und bei fehlender Immunität die Patienten vor Einleitung einer Therapie zu impfen.

Die Wirkung der Substanz auf das Reizleitungssystem des Herzens kann Bradykardien und AV-Blockierungen zur Folge haben. Daher ist eine kontinuierliche EKG-Überwachung der Patienten über 6 Stunden bei erstmaliger Einnahme des Medikaments und auch nach einer Unterbrechung der Einnahme für  $\geq 2$  Wochen bei bereits länger bestehender Therapie erforderlich. Die gleichzeitige Einnahme von Antiarrhythmika wie auch Betablockern und Kalziumantagonisten soll nicht erfolgen. Eine weitere Nebenwirkung kann ein Makulaödem sein.

*In-vitro*-Untersuchungen und Tiermodelle der MS zeigten differenzierte Wirkungen von Fingolimod auf Neurone und Gliazellen [2]. Ob daraus auch eine klinische Besserung in progredienten Phasen der MS erwächst, ist Gegenstand laufender klinischer Studien. In INFORMS wird der Einfluss von Fingolimod auf die Behinderungsprogression in der primär progredienten MS untersucht. Nachfolgesubstanzen mit veränderter Affinität für die einzelnen S1P-Rezeptor-Subtypen wie Siponimod (BAF312) oder ONO-4641 werden gegenwärtig im Hinblick auf ein verbessertes Nebenwirkungsprofil bei Anwendung in der Schubreduktion getestet. Siponimod wird auch in seiner Wirksamkeit auf die Behinderungsprogression bei sekundär chronisch-progredienter MS untersucht (EXPAND-Studie).

### ■ Teriflunomid

Diese Substanz ist der aktive Metabolit des in der Rheumatologie verwendeten Leflunomid und ein Inhibitor der Dihydroorotat-Dehydrogenase, einem Enzym zur *De-novo*-Synthese von Pyrimidin-Nukleotiden. Der antiproliferative und funktionshemmende Effekt auf T- und B-Lymphozyten wird ergänzt durch eine Immunmodulation in Richtung antiinflammatorischer Mechanismen (Th1/Th2-Shift). In klinischen Phase-III-Studien reduzierte Teriflunomid in einer Dosis von 14 mg/d p.o. die jährliche Schubrate um 31 % (TEMPO) bzw. 36 % (TOWER) im Vergleich zu Placebo [8, 9]. In beiden Studien fand sich auch eine Reduktion der Behinderungsprogression um ca. 30 % für diese Dosis. Die in diesen Studien ebenfalls untersuchte Dosis von 7 mg/d zeigte für diese klinischen Parameter einen geringeren Effekt. In der TENERE-Studie fand sich für Teriflunomid 14 mg im Vergleich zu Interferon- $\beta$ -1a 44  $\mu$ g kein Unterschied in der jährlichen Schubrate [10]. Nebenwirkungen des Medikaments sind Leukopenie, Leberschädigungen, opportunistische Infektionen, Reaktivierung einer Tuberkulose, Niereninsuffi-

zienz, Hyperkaliämie, arterielle Hypertonie sowie Mono- und Polyneuropathien. Panzytopenien sind mit Leflunomid, dem Prodrug von Teriflunomid, in der klinischen Anwendung in der Rheumatologie beobachtet worden. Das Besondere an Teriflunomid ist, dass geringe Plasmakonzentrationen noch bis zu 8 Monate nach Ende der Einnahme, in Einzelfällen auch bis zu 2 Jahre, nachweisbar sein können. Aufgrund seiner Teratogenität kann eine schnelle Elimination von Teriflunomid nach Therapieende vor einer geplanten Schwangerschaft erforderlich sein und mit der Einnahme von Cholestyramin oder Aktivkohle über einen Zeitraum von 11 Tagen auch erreicht werden.

### ■ Dimethylfumarat (BG-12)

Bereits seit 2 Jahrzehnten werden Fumarsäureester in der Behandlung der Psoriasis verwendet. Nach initialen Einzelfallberichten über eine Schubratenreduktion bei Multipler Sklerose wurde Fumarsäuredimethylester (Dimethylfumarat) in einem klinischen Entwicklungsprogramm untersucht. In einer Dosierung von 2 $\times$  bzw. 3 $\times$  240 mg/d p.o. ergaben Phase-III-Studien eine jährliche Schubratenreduktion von 53 % bzw. 48 % (DEFINE) und 44 % bzw. 51 % (CONFIRM) im Vergleich zu Placebo [11, 12]. In DEFINE zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt auf die Verhinderung einer bleibenden Behinderung für beide Dosierungen im Vergleich zu Placebo [11]. Für die 3 $\times$  tägliche Gabe fand sich in CONFIRM in einer *Post-hoc*-Analyse eine signifikant niedrigere Schubrate im Vergleich zu Glatirameracetat, wobei das statistische Design dieser Studie keine tatsächliche Aussage über eine Überlegenheit oder Nichtunterlegenheit von Dimethylfumarat erlaubt [12]. Nebenwirkungen der Substanz umfassen eine Flush-Symptomatik, Durchfall, Übelkeit und abdominale Schmerzen. Die Zahl der peripheren Lymphozyten nimmt um bis zu 30 % ab. Eine Lymphopenie  $< 0,5 \times 10^9/l$  fand sich in klinischen Studien bei 6 % der MS-Patienten. In der Anwendung oraler Präparate bei Psoriasis, die auch Dimethylfumarat enthielten, wurde kürzlich über das Auftreten einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) bei 2 Patienten berichtet, für die über Jahre unter Therapie eine Lymphopenie  $< 0,5 \times 10^9/l$  bestand [13–15]. Dimethylfumarat wird durch ubiquitär vorhandene Esterasen zum aktiven Metaboliten Monomethylfumarat (MMF) umgewandelt. Der Wirkmechanismus der Substanz umfasst antioxidative Effekte durch Aktivierung des Transkriptionsfaktors Nrf2 sowie antiinflammatorische Mechanismen [16–18]. MMF wird über den Citratzyklus letztendlich zu Kohlendioxid abgebaut, d. h. es gibt keine Interaktionen mit Medikamenten, die durch das Cytochromsystem metabolisiert werden. Der Therapiebeginn erfolgt mit 2 $\times$  120 mg/d p.o., nach einer Woche wird auf die Erhaltungsdosis von 2 $\times$  240 mg/d gesteigert.

### ■ Laquinimod

Laquinimod, ein Quinolin-3-Carboxamid, wurde aus der Substanz Roquinimex entwickelt, die aufgrund kardiopulmonaler Toxizität nicht zur klinischen Routineanwendung in der Therapie der MS kam [19]. In placebokontrollierten klinischen Phase-III-Studien zeigte sich eine Reduktion der jährlichen Schubrate um 23 % in ALLEGRO [20], während in der BRAVO-Studie die Reduktion der Schubrate als primäres

**Tabelle 1:** Übersicht abgeschlossener Phase-III-Studien über orale Substanzen und den monoklonalen Antikörper Alemtuzumab in der Therapie der schubförmigen Multiplen Sklerose.

	Studie	Vergleichssubstanz	Reduktion Schubrate (%)	Reduktion Behinderungsprogression (%)
Fingolimod 0,5 mg p.o.	FREEDOMS [3]	Placebo	55	30
	TRANSFORMS [4]	Avonex®	52	n. s.
Teriflunomid 14 mg p.o.	TEMPO [8]	Placebo	31	30
	TOWER [9]	Placebo	36	31
	TENERE [10]	Rebif® 44 µg	n. s.	–
Dimethylfumarat 2x 240 mg p.o.	DEFINE [11]	Placebo	53	38
	CONFIRM [12]	Placebo	44	n. s.
Laquinimod 0,6 mg p.o.	ALLEGRO [20]	Placebo	23	36
	BRAVO [21]	Placebo	n. s. (21 %)*	34
Alemtuzumab	CARE-MS1 [31]	Rebif® 44 µg	55	n. s.
	CARE-MS2 [32]	Rebif® 44 µg	49	42

n. s.: nicht signifikant; \* nach statistischer Korrektur von Imbalancen in MR-Parametern bei Studieneinschluss. Ein direkter Wirksamkeitsvergleich der Substanzen untereinander ist nur aus Ergebnissen speziell dafür konzipierter Studien möglich, die gegenwärtig nicht vorliegen.

Studienziel verfehlt wurde. Nach statistischer Korrektur von Imbalancen in MR-Parametern bei Studieneinschluss ergab sich in BRAVO eine Schubratenreduktion um 21 % [21]. Die Verringerung der Behinderungsprogression als sekundärer Endpunkt fiel in beiden Studien deutlicher aus: 36 % in ALLEGRO und 34 % in BRAVO [20, 21]. Daher wurde eine dritte Phase-III-Studie (CONCERTO) begonnen, in der die Behinderungsprogression der primäre Endpunkt ist. Dabei werden 2 Dosierungen (0,6 bzw. 1,2 mg 1x/d p.o.) im Vergleich zu Placebo untersucht [22].

Laquinimod zeigt in Tiermodellen und *in vitro* immunmodulierende und neuroprotektive Eigenschaften [23]. In peripheren mononukleären Zellen von MS-Patienten unterdrückt die Substanz die Expression von Genen für Antigenpräsentation und proinflammatorische Mechanismen und bewirkt einen Th1/Th2-Shift der Immunreaktion [24]. Deutlich ist eine inhibitorische Wirkung auf dendritische Zellen, was eine verminderte Aktivierung von T-Zellen zur Folge hat [25]. Tiermodelle haben gezeigt, dass Laquinimod sowohl die Intakte als auch die gestörte Blut-Hirn-Schranke überwindet und im Gehirn proinflammatorische Mechanismen auch in den Astrozyten unterdrückt [23, 26].

## ■ Alemtuzumab

Dieser humanisierte monoklonale Antikörper ist gegen das Oberflächenantigen CD52 gerichtet und führt durch Zytolyse zu langdauernder B- und T-Zell-Depletion [27]. Ursprünglich zugelassen zur Therapie der chronisch-lymphatischen Leukämie (B-CLL) wurde die Substanz auch für seltene autoimmunologische Erkrankungen angewendet. Nach einer Reihe von Fallserien zeigte eine klinische Phase-II-Studie (CAMMS223) den Nutzen von Alemtuzumab bei früher und hochaktiver schubförmiger MS im Vergleich zu Interferon-β-1a 44 µg [28]. Die jährliche Schubrate fand sich für Alemtuzumab um 74 % und die Progression einer Behinderung um 71 % niedriger. Der Antikörper wird intravenös in jährlichen Abständen an 5 oder 3 aufeinanderfolgenden Tagen appli-

ziert. Dem deutlichen therapeutischen Effekt steht eine Reihe zum Teil schwerwiegender Nebenwirkungen gegenüber. Nachdem bei 3 von 334 Patienten in CAMMS223 eine Immunthrombozytopenie (idiopathische thrombozytopenische Purpura [ITP]) auftrat und einer dieser Patienten an einer Hirnblutung verstarb, wurde die Studie abgebrochen. Nach Studienende trat bei weiteren 3 Patienten eine ITP auf. Bei einer Patientin in CAMMS223 und 2 weiteren Patienten in früheren Studien entwickelte sich ein Goodpasture-Syndrom [29, 30]. Zwei Phase-III-Studien wurden durchgeführt, ebenfalls mit Interferon-β-1a 44 µg als Vergleichssubstanz. In CARE-MS1 wurden bisher unbehandelte Patienten eingeschlossen, während CARE-MS2 Patienten mit einem Schub unter einer Vortherapie mit Interferon-β oder Glatirameracetat aufnahm [31, 32]. In beiden Studien wurde eine Reduktion der jährlichen Schubrate um etwa 50 % im Vergleich zu Interferon-β-1a 44 µg erreicht. In CARE-MS2, nicht jedoch in CARE-MS1, fand sich zusätzlich eine Reduktion der Behinderungsprogression um 41 %. Eine ITP trat in beiden Studien bei 1 % der Behandelten auf. Infusionsreaktionen wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Exanthem und Fieber betreffen fast alle Patienten und erfordern eine entsprechende Begleitmedikation. Infektionen treten gehäuft im ersten Monat nach Applikation auf [29].

Ein besonderes Merkmal von Alemtuzumab ist das in der Anwendung bei MS sehr häufige Auftreten von autoimmunologischen Schilddrüsenerkrankungen (Hypo- und Hyperthyreose, Thyroiditis, M. Basedow): im 5-Jahres-Follow-up der CAMMS223-Studie bei 30 % und in CARE-MS1/2 über 2 Jahre bei 17 % bzw. 18 % der Patienten [29, 31, 32]. Autoimmunologische Nebenwirkungen unter Therapie mit Alemtuzumab finden sich vermehrt bei Patienten mit vorbestehend erhöhtem zirkulierendem IL-21 [33]. Ob dieser serologische Parameter auch prädiktiv in der klinischen Routine verwendet werden kann, wird gegenwärtig untersucht. Ein Biomarker für einen bevorstehenden MS-Schub unter Therapie mit Alemtuzumab kann eine frühe Rekonstitution der Zahl peripherer CD4<sup>+</sup>-Zellen sein [27].

## ■ B-Zell-gerichtete Therapien

Die Rolle der B-Zellen in der Pathogenese der MS ist etabliert [34]. Alle bekannten MS-Therapeutika wirken auch auf B-Zell-vermittelte Mechanismen. Eine spezifische Beeinflussung ist durch Substanzen möglich, die aus der klinischen Anwendung in der Hämatologie und Rheumatologie kommen. Das rekombinante Fusionsprotein Atacicept neutralisiert die B-Zell-stimulierenden Zytokine BAFF und APRIL. Eine klinische Phase-II-Studie (ATAMS) ergab jedoch eine erhöhte Krankheitsaktivität der schubförmigen MS unter Therapie mit Atacicept und wurde abgebrochen [35]. Eine Depletion von B-Zellen durch Zytolyse ist mit gegen das Oberflächenmolekül CD20 gerichteten Substanzen möglich. Folge der B-Zell-Depletion sind einerseits der Wegfall der Antigenpräsentation durch diese als auch eine Zunahme zirkulierender regulatorischer T-Zellen sowie verminderte proinflammatorische Th1- und Th17-Antworten.

Der chimäre monoklonale Anti-CD20-Antikörper Rituximab zeigte in einer Phase-II-Studie (HERMES) eine Verringerung der Zahl Gadolinium-aufnehmender Läsionen in der MRT beginnend 4 Wochen nach Applikation [36]. Rituximab als Zusatztherapie zu Interferon- $\beta$  oder Glatirameracetat bei schubförmiger MS ergab in einer anderen Phase-II-Studie ebenfalls eine Reduktion Gadolinium-aufnehmender Läsionen [37]. Die Anwendung bei Patienten mit primär progredienter MS zeigte keine signifikante Verzögerung der Krankheitsprogression im Vergleich zu Placebo (OLYMPUS) [38]. Eine Subgruppenanalyse weist aber auf einen therapeutischen Effekt bei Patienten < 51 Jahren und auch bei Patienten mit Gadolinium-aufnehmenden Läsionen hin [38]. Nebenwirkungen der Rituximab-Therapie sind Infusionsreaktionen, die mit entsprechender Begleitmedikation gelindert werden können, sowie Infektionen. Eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) trat in der Therapie der rheumatoiden Arthritis bei 4 von 129.000 Patienten (0,003 %) auf [39]. In Einzelfällen wurden eine Serumkrankheit, toxische epidermale Nekrolyse und ein Stevens-Johnson-Syndrom im Zusammenhang mit der Applikation von Rituximab beschrieben.

Ocrelizumab ist ein humanisierter monoklonaler Anti-CD20-Antikörper, der in einer Phase-II-Studie die Zahl Gadolinium-aufnehmender Läsionen in der MRT um 90 % und die jährliche Schubrate um 70–80 % im Vergleich zu Placebo reduzierte [40]. Eine Patientin in dieser Studie verstarb an einem systemischen inflammatorischen Response-Syndrom (SIRS), wobei eine Beziehung zur Prüfsubstanz unklar ist [40]. Opportunistische Infektionen traten in dieser Studie nicht auf. In klinischen Studien zur Therapie der rheumatoiden Arthritis fanden sich jedoch für Ocrelizumab als Zusatztherapie zu bereits bestehenden und weiter applizierten anderen Immunsuppressiva hohe Raten von u. a. auch opportunistischen Infektionen, sodass die Substanz in dieser Anwendung nicht weiterentwickelt wird [41]. Für die Therapie der MS werden gegenwärtig Phase-III-Studien durchgeführt.

## ■ Zusammenfassung

Mehrere oral einzunehmende Therapien zur Schubprophylaxe in der MS stehen künftig zur Verfügung (Tab. 1). Dabei

handelt es sich teilweise um Präparate, die aus anderen Anwendungen in der Medizin bekannt sind. Mit Fingolimod findet sich aber auch ein Vertreter einer in der Medizin neuen Wirkstoffklasse. Die Substanzen erweitern die therapeutischen Möglichkeiten und können zu einer besseren Compliance der Patienten beitragen. Neue monoklonale Antikörper können auch für die Eskalationstherapie die Optionen erweitern. Ein direkter Wirksamkeitsvergleich der neuen Substanzen untereinander ist nur aus Ergebnissen speziell dafür konzipierter Studien möglich, die gegenwärtig nicht vorliegen. Die Routineanwendung der verschiedenen Präparate wird neben den in dieser Arbeit genannten Wirksamkeits- und Sicherheitskriterien auch durch zulassungsrechtliche und wirtschaftliche Erfordernisse bestimmt werden. Zukünftig ist auch eine Kombination der hier beschriebenen Präparate mit remyelinisierenden Substanzen vorstellbar, die derzeit jedoch noch in frühen Stadien der klinischen Entwicklung sind.

## ■ Interessenkonflikt

Dieser Beitrag wurde unabhängig und ohne Unterstützung durch Dritte erstellt. Der Autor erhielt in den vergangenen Jahren Kongresskostenunterstützung sowie Vortragshonorare von Merck Serono, Bayer Schering, Novartis, Sanofi-Aventis, Biogen Idec und Eisai und war Mitglied in Advisory Boards für Bayer Schering und Takeda.

## ■ Relevanz für die Praxis

Oral einzunehmende Medikamente sowie neue Biologika erweitern die Möglichkeiten der Therapie der schubförmigen Multiplen Sklerose:

- Fingolimod 0,5 mg 1×/d p.o. wird zur Therapieeskalation nach Versagen von Basistherapien angewendet. Zur Therapieeinleitung ist ein kontinuierliches EKG-Monitoring über 6 Stunden erforderlich. Eine Immunität gegenüber Varizella-Zoster-Virus muss vor Therapiebeginn vorhanden sein.
- Teriflunomid 14 mg 1×/d p.o. zeigt eine Schubratenreduktion vergleichbar mit Interferon- $\beta$ -1a 44  $\mu$ g. Die lange Verweildauer im Organismus nach Therapieende kann mit Cholestyramin oder Aktivkohle deutlich verkürzt werden.
- Dimethylfumarat 240 mg 2×/d p.o. zeigt eine Schubratenreduktion um etwa 50 % im Vergleich zu Placebo.
- Laquinimod 0,6 bzw. 1,2 mg 1×/d p.o. wird derzeit in einer klinischen Phase-III-Studie mit der Verringerung der Behinderungsprogression als primärem Studienziel untersucht.
- Alemtuzumab als B- und T-Zell-depletierender monoklonaler Antikörper zeigt eine überlegene Wirkung in der Schubreduktion im Vergleich zu Interferon- $\beta$ -1a 44  $\mu$ g. Die Anwendung dieser Substanz ist jedoch mit einer hohen Rate autoimmunologischer Nebenwirkungen verbunden.
- Eine spezifisch B-Zell-depletierende Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Ocrelizumab wird gegenwärtig in klinischen Phase-III-Studien untersucht.

**Literatur:**

1. Mehling M, Johnson TA, Antel J, et al. Clinical immunology of the sphingosine 1-phosphate receptor modulator fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 76 (Suppl 3): S20–S27.
2. Ingwersen J, Aktas O, Kuery P, et al. Fingolimod in multiple sclerosis: mechanisms of action and clinical efficacy. *Clin Immunol* 2012; 142: 15–24.
3. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387–401.
4. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 402–15.
5. Devonshire V, Havrdova E, Radue EW, et al. Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: subgroup analyses of the double-blind, randomised, placebo-control-led FREEDOMS study. *Lancet Neurol* 2012; 11: 420–8.
6. Khatri B, Barkhof F, Comi G, et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol* 2011; 10: 520–9.
7. Fazekas F. Fingolimod in the treatment algorithm of relapsing remitting multiple sclerosis: a statement of the Central and East European (CEE) MS Expert Group. *Wien Med Wochenschr* 2012; 162: 354–66.
8. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1293–303.
9. Genzyme reports positive top-line results of TOWER, a pivotal phase III trial for AUBAGIOTM\* (teriflunomide) in relapsing multiple sclerosis. Paris, June 1, 2012. [http://en.sanofi.com/Images/30463\\_20120601\\_AUBAGIO\\_TOWER\\_en.pdf](http://en.sanofi.com/Images/30463_20120601_AUBAGIO_TOWER_en.pdf) [gesehen 05.07.2013].
10. Genzyme reports top-line results for TENERE study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. Paris, December 20, 2011. [http://en.sanofi.com/Images/29301\\_20111220\\_TENERE\\_en.pdf](http://en.sanofi.com/Images/29301_20111220_TENERE_en.pdf) [gesehen 05.07.2013].
11. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1098–107.
12. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1087–97.
13. Ermis U, Weis J, Schulz JB. PML in a patient treated with fumaric acid. *N Engl J Med* 2013; 368: 1657–8.
14. van Osten BW, Killestein J, Barkhof F, et al. PML in a patient treated with dimethyl fumarate from a compounding pharmacy. *N Engl J Med* 2013; 368: 1658–9.
15. Sweetser MT, Dawson KT, Bozic C. Manufacturer's response to case reports of PML. *N Engl J Med* 2013; 368: 1659–60.
16. Ghoreschi K, Bruck J, Kellerer C, et al. Fumarates improve psoriasis and multiple sclerosis by inducing type II dendritic cells. *J Exp Med* 2011; 208: 2291–303.
17. Linker RA, Lee DH, Ryan S, et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain* 2011; 134: 678–92.
18. Wilms H, Sievers J, Rickert U, et al. Dimethylfumarate inhibits microglial and astrocytic inflammation by suppressing the synthesis of nitric oxide, IL-1beta, TNF-alpha and IL-6 in an in-vitro model of brain inflammation. *J Neuroinflammation* 2010; 7: 30.
19. Noseworthy JH, Wolinsky JS, Lublin FD, et al. Linomide in relapsing and secondary progressive MS: part I: trial design and clinical results. *North American Linomide Investigators. Neurology* 2000; 54: 1726–33.
20. Comi G, Jeffery D, Kappos L, et al. Placebo-controlled trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1000–9.
21. Results of phase III BRAVO trial reinforce unique profile of laquinimod for multiple sclerosis treatment. Jerusalem-Lund, August 1, 2011. [www.tevapharm.com/Media/News/Pages/2011/1591070.aspx](http://www.tevapharm.com/Media/News/Pages/2011/1591070.aspx) [gesehen 05.07.2013].
22. Teva to initiate third phase III trial of oral laquinimod for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. Jerusalem-Lund, August 8, 2012. [www.tevapharm.com/media/news/pages/2012/1723700.aspx](http://www.tevapharm.com/media/news/pages/2012/1723700.aspx) [gesehen 05.07.2013].
23. Bruck W, Wegner C. Insight into the mechanism of laquinimod action. *J Neurol Sci* 2011; 306: 173–9.
24. Gurevich M, Gritzman T, Orbach R, et al. Laquinimod suppress antigen presentation in relapsing-remitting multiple sclerosis: in vitro high-throughput gene expression study. *J Neuroimmunol* 2010; 221: 87–94.
25. Jolivel V, Luessi F, Masri J, et al. Modulation of dendritic cell properties by laquinimod as a mechanism for modulating multiple sclerosis. *Brain* 2013; 136: 1048–66.
26. Bruck W, Pfortner R, Pham T, et al. Reduced astrocytic NF-kappaB activation by laquinimod protects from cuprizone-induced demyelination. *Acta Neuropathol* 2012; 124: 411–24.
27. Cossburn MD, Harding K, Ingram G, et al. Clinical relevance of differential lymphocyte recovery after alemtuzumab therapy for multiple sclerosis. *Neurology* 2013; 80: 55–61.
28. Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1786–801.
29. Coles AJ, Fox E, Vladic A, et al. Alemtuzumab more effective than interferon beta-1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology* 2012; 78: 1069–78.
30. Clatworthy MR, Wallin EF, Jayne DR. Anti-glomerular basement membrane disease after alemtuzumab. *N Engl J Med* 2008; 359: 768–9.
31. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1819–28.
32. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1829–39.
33. Jones JL, Phuah CL, Cox AL, et al. IL-21 drives secondary autoimmunity in patients with multiple sclerosis, following therapeutic lymphocyte depletion with alemtuzumab (Campath-1H). *J Clin Invest* 2009; 119: 2052–61.
34. Krumbholz M, Deraus T, Hohlfeld R, et al. B cells and antibodies in multiple sclerosis pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurol* 2012; 8: 613–23.
35. Kappos L, Hartung HP, Freedman MS, et al. ATAMS: a randomized trial of the B-cell-targeting agent ataccept in patients with relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis J* 2011; 17 (Suppl 10): S40.
36. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 673–88.
37. Naismith RT, Piccio L, Lyons JA, et al. Rituximab add-on therapy for breakthrough relapsing multiple sclerosis: a 52-week phase II trial. *Neurology* 2010; 74: 1860–7.
38. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol* 2009; 66: 460–71.
39. Clifford DB, Ances B, Costello C, et al. Rituximab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatoid arthritis. *Arch Neurol* 2011; 68: 1156–64.
40. Kappos L, Li D, Calabresi PA, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011; 378: 1779–87.
41. Emer P, Rigby W, Tak PP, et al. Serious infections with ocrelizumab in rheumatoid arthritis: Pooled results from double-blind periods of the ocrelizumab phase III RA program. *Arthritis Rheum* 2010; 62 (Suppl 10): 414.

**PD Dr. Thomas Seifert-Held, MBA**

Medizinstudium und Dissertation an der Universität Leipzig, Facharztausbildung und Habilitation an der Universitätsklinik für Neurologie der Medizinischen Universität Graz, Master of Business Administration der Open University, Milton Keynes, Großbritannien.

Klinische und wissenschaftliche Schwerpunkte: Multiple Sklerose und andere neuroimmunologische Erkrankungen, ischämischer Schlaganfall, Erkrankungen des peripheren Nervensystems und der Muskulatur.



# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)