

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Neue orale immunmodulierende Therapien bei Multipler Sklerose

Berger T

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2014; 15 (1), 7-14

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,-

77. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie



2026
7.–10. Juni
AACHEN

Personalisierte Neurochirurgie – digital, kompetent, vernetzt

dgnc-kongress.de

Joint Meeting with the Belgian Society and the Dutch
Society of Neurosurgery and Neurosurgeons of Luxembourg

*Werfen Sie einen
Blick ins Programm!*



*Registrieren
Sie sich jetzt!*



Neue orale immunmodulierende Therapien bei Multipler Sklerose

T. Berger

Kurzfassung: Seit 20 Jahren sind nun krankheitsmodifizierende Therapien zur Behandlung von Patienten mit insbesondere schubförmiger Multipler Sklerose (MS) verfügbar. Ungeachtet der therapeutischen Errungenschaften der aktuellen Basis- und Eskalationstherapien bestehen Limitationen hinsichtlich Nutzen einerseits und Risiken andererseits. Die Konsequenz daraus, gemeinsam mit neuen Konzepten zur Immunpathogenese von MS, ist die Weiterentwicklung neuer und innovativer MS-Therapien. Die vorliegende Übersicht beschreibt im Detail 3 neue orale Immunmodulatoren zur Behandlung der schubförmigen MS. Darüber hinaus werden die Ergebnisse und die erfolgte/anstehende/eingereichte EU-Markt-zulassung dieser 3 Therapien in den Kontext der

Erwartungshaltungen an neue immunmodulierende Therapien bei MS gesetzt.

Schlüsselwörter: Multiple Sklerose, krankheitsmodifizierende Therapien, neue orale Therapien, Teriflunomid, BG-12, Laquinimod

Abstract: New Oral Immunomodulatory Treatments in Multiple Sclerosis. Disease-modifying therapies for the treatment of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (MS) have been available for 20 years. Apart from therapeutic achievements of current standard and escalation therapies there are limitations regarding

both efficacy and risk of adverse events. Consequently, and based on new immunopathogenetic concepts of MS, new and innovative MS treatments have been and are being developed. This paper reviews in detail 3 emerging oral immunomodulatory treatments for relapsing-remitting MS. In addition, results and occurred/anticipated EU authority approvals of these 3 oral drugs are discussed within the context of expectations of new disease-modifying treatments in MS. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2014; 15 (1): 7–14.**

Key words: multiple sclerosis, disease-modifying therapies, new oral treatments, teriflunomide, BG-12, laquinimod

■ Einleitung

Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste neurologische Erkrankung des jungen Erwachsenenalters mit potenziellem Risiko einer zukünftigen Behinderung. Weltweit sind ca. 2 Millionen Menschen von MS betroffen, in Österreich nach einer rezenten Untersuchung ca. 12.500 [1]. Das Erkrankungsalter liegt bei 70 % der Patienten zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr. MS betrifft Frauen deutlich und zunehmend häufiger als Männer, in Mitteleuropa beträgt das Verhältnis Frauen zu Männern bereits 3–4:1.

Bei MS kommt es durch Entzündung und Demyelinisierung zur Schädigung von Myelinscheiden und Axonen im zentralen Nervensystem (ZNS) [2]. Der entzündlich-demyelinisierende Prozess äußert sich klinisch in akuten Krankheitsschüben und entspricht somit dem schubhaft-remittierenden MS- (RRMS-) Verlauf. Die sekundär chronisch progrediente MS (SPMS) ist hingegen von zunehmender Krankheitsprogression gekennzeichnet, welche nicht oder nur selten von Schüben überlagert wird. Die Lebenserwartung bei MS ist zwar gegenüber der Allgemeinbevölkerung nur gering erniedrigt, dafür ist aber die individuelle und gesellschaftliche sozioökonomische Belastung – sowohl direkt als auch indirekt – durch MS enorm.

■ Krankheitsmodifizierende Therapien bei MS

Die etablierten immunmodulierenden Therapien für RRMS (Interferon- β - [IFN- β -] Präparate, Glatirameracetat [GA], Na-

talizumab und Fingolimod) haben den Verlauf der Erkrankung und das Leben der Betroffenen in den vergangenen 20 Jahren grundlegend verändert [3]. Die aktuellen Therapieoptionen bei RRMS und SPMS sind konsensuell unter Mitwirkung österreichischer MS-Experten in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zusammengefasst (Tab. 1) [4]. MS-Patienten sprechen aber unterschiedlich und unvorhersagbar auf die vorhandenen Therapien an. Die subkutan (s.c.) oder intramuskulär (i.m.) verabreichten IFN- β -Präparate und GA erreichen durchschnittlich eine 30%ige Reduktion der jährlichen Schubrate, sodass bei vielen Patienten diese Behandlung nicht ausreichend wirksam ist und es folglich zu weiteren Krankheitsschüben und/oder Krankheitsprogression kommt. Andererseits können diese Basistherapien auch Nebenwirkungen verursachen, die entweder die Lebensqualität bzw. auch die Therapieadhäsion von Patienten beeinträchtigen oder auch einen Wirkverlust bedingen (neutralisierende Antikörper gegen IFN- β -Präparate). Bei unzureichendem therapeutischem Erfolg einer Basistherapie wird bei Patienten mit RRMS mit entweder Natalizumab 1× monatlich intravenös oder Fingolimod 1× täglich *per os* (p.o.) die Therapie eskaliert. Mit beiden Therapien ist aufgrund der jeweiligen Studienergebnisse gegenüber den bereits genannten Basistherapien ein deutlicherer Effekt auf die Reduktion der Schubrate anzunehmen (Natalizumab mit einer Schubreduktion um 68 %, Fingolimod um 54 %). Dem klinischen Nutzen von Natalizumab und Fingolimod stehen aber auch Nebenwirkungen und Risiken gegenüber (Natalizumab: insbesondere Progressive Multifokale Leukenzephalopathie [PML]; Fingolimod: insbesondere Teratogenität und kardiovaskuläre Risiken), die jeweils ein spezifisches Therapiemonitoring erfordern.

Die limitierte Wirksamkeit, die potenziellen Nebenwirkungen und die über die Zeit verminderte Therapieadhäsion bei den s.c.- bzw. i.m.-applizierten Basistherapien einerseits und die mit spezifischen Risiken verbundenen Eskalationstherapien andererseits führen auf Basis neuer immunpathogenetischer Erkenntnisse zu weiteren und innovativen krankheits-

Eingelangt am 24. Juli 2013; angenommen nach Revision am 22. Oktober 2013; Pre-Publishing Online am 22. November 2013

Aus der Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Berger, MSc, Univ.-Klinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: thomas.berger@i-med.ac.at

Tabelle 1: Aktuelle MS-Therapieempfehlungen [4]

Indikation	CIS ¹	RRMS ¹		SPMS ¹	
Eskalations-therapie			1. Wahl Fingolimod ⁴ Natalizumab ⁴	2. Wahl Mitoxantron (Cyclophosphamid) ⁵	Mit aufgesetzten Schüben Ohne aufgesetzte Schübe
Basistherapie	Glatirameracetat Interferon-β-1a i.m. Interferon-β-1a s.c. Interferon-β-1b s.c.	Glatirameracetat Interferon-β-1a i.m. Interferon-β-1a s.c. Interferon-β-1b s.c. (Azathioprin) ² (IVIg) ³			Interferon-β-1a s.c. Interferon-β-1b s.c. Mitoxantron (Cyclophosphamid) ⁵
Schubtherapie	2. Wahl	Plasmaseparation			
	1. Wahl	Methylprednisolonpuls			

¹ Substanzen in alphabetischer Reihenfolge. Die hier gewählte Darstellung impliziert keine Überlegenheit einer Substanz gegenüber einer anderen innerhalb einer Indikationsgruppe (dargestellt innerhalb eines Kastens). ² Zugelassen, wenn INF-β nicht möglich ist oder unter Azathioprin-Therapie ein stabiler Verlauf erreicht wird. ³ Einsatz nur postpartal im Einzelfall gerechtfertigt, insbesondere vor dem Hintergrund fehlender Behandlungsalternativen. ⁴ Fingolimod und Natalizumab haben neben der Zulassung zur Eskalationstherapie auch eine Zulassung zur Behandlung therapie-naiver Patienten bei mindestens 2 behindernden Schüben mit Krankheitsprogression binnen der vergangenen 12 Monate und mindestens einer GD⁺-Läsion bzw. einer signifikanten Zunahme der T2-Läsionen in der MRT. ⁵ Zugelassen für bedrohlich verlaufende Autoimmunkrankheiten, somit lediglich nur für fulminante Fälle als Ausweichtherapie vorzusehen, idealerweise nur an ausgewiesenen MS-Zentren.

modifizierenden Therapieentwicklungen bei RRMS. Diese neuen Therapien stehen in der Erwartung eines besseren Nutzen-Risiko-Profiles den derzeit zugelassenen und kostenersetzten Therapien gegenüber.

■ Neue orale immunmodulierende Therapien

Teriflunomid (Aubagio®)

Wirkmechanismus

Teriflunomid hat entzündungshemmende Eigenschaften mit selektiver und reversibler Hemmung des mitochondrialen Enzyms Dihydroorotat-Dehydrogenase, das für die *De-novo*-Pyrimidinsynthese erforderlich ist [5]. Der genaue Wirkmechanismus von Teriflunomid ist nicht vollständig geklärt, es dürfte aber die Proliferation sich teilender Zellen blockieren, die auf diese *De-novo*-Pyrimidinsynthese angewiesen sind. Weitere Wirkmechanismen (Einfluss auf Zellmembran, Beeinflussung von *second messengers*, zytoprotektive Effekte) werden diskutiert [5].

Wirksamkeit

Phase-II-Studien

Die erste Phase-II-Studie [6] zeigte für Teriflunomid 7 mg/14 mg 1× täglich p.o. für den primären Studienendpunkt eine signifikante Reduktion kombiniert aktiver MRT-Läsionen auf 0,2–0,3 ($p < 0,03$ bzw. $p < 0,01$ versus Placebo) nach 36 Wochen. Unter Teriflunomid 14 mg war auch ein Trend zur Reduktion der jährlichen Schubrate (um 32 % versus Placebo) und der Krankheitsprogression zu sehen. In der Extension dieser Studie [7] blieb die Krankheitsaktivität (klinisch und MRT) über bis zu 8,5 Jahre Studiendauer niedrig, bei tendenziell besserem Effekt von Teriflunomid 14 mg. In einer weiteren Phase-II-Studie (Teriflunomid 7 mg/14 mg als *add on* zu IFN-β-1a i.m. [8]) war nach 24 Wochen das relative Risiko für Gadolinium-anspeichernde (Gd⁺) MRT-Läsionen im Vergleich zur IFN-β-1a i.m. um 84,6 % (7 mg; $p = 0,0005$) und 82,8 % (14 mg; $p < 0,0001$) verringert. Die jährliche Schub-

rate war unter Teriflunomid 7 mg/14 mg dosisabhängig tendenziell niedriger. Die dazu entsprechende Phase-III-Studie TERACLES wurde 2013 vorzeitig beendet, da die *Add-on*-Therapie mit IFN-β nicht mehr als aktueller Therapieansatz angesehen wurde.

Phase III (TEMSO) [9]

Eingeschlossen waren 1088 Patienten, davon 91 % mit RRMS und 9 % mit SPMS und superponierten Schüben. Einschlusskriterium war ≥ 1 Schub im vergangenen Jahr oder ≥ 2 Schübe in den vergangenen 2 Jahren. Primärer Studienendpunkt war die jährliche Schubrate unter Teriflunomid 7 mg/14 mg versus Placebo über einen Studienzeitraum von 108 Wochen. Zu den Baseline-Daten siehe Tabelle 2. Die *Drop-out*-Rate lag zwischen 25 % (Teriflunomid 7 mg) und 29 % (Placebo). Teriflunomid senkte in beiden Dosierungen die jährliche Schubrate im Vergleich zu Placebo signifikant (0,37 vs. 0,54; $p < 0,001$), entsprechend einer relativen Schubreduktion durch Teriflunomid um etwa 31 %. Teriflunomid 14 mg, nicht aber Teriflunomid 7 mg, verringerte den Anteil der Patienten mit bestätigter Behinderungsprogression signifikant (Placebo: 27,3 %; Teriflunomid 7 mg: 21,7 %; $p = 0,08$; Teriflunomid 14 mg: 20,2 %; $p = 0,03$). In den MRT-Studienendpunkten war Teriflunomid 7 mg/14 mg Placebo signifikant überlegen: Reduktion der Gd⁺-T1-Läsionen um 57,2 % ($p < 0,001$) bzw. 80,4 % ($p < 0,001$) und des Gesamtläsionsvolumens um 39,4 % ($p = 0,03$) bzw. 67,4 % ($p < 0,001$) für Teriflunomid 7 mg/14 mg.

Phase III (TOWER) [10]

Verglichen wurde Teriflunomid 7 mg/14 mg mit Placebo bei 1169 MS-Patienten über einen variablen Zeitraum von bis zu 48 Wochen. Die Mehrheit der Patienten hatte RRMS (98 %). Es liegen derzeit noch unpublizierte 2-Jahres-Daten vor, die beim ECTRIMS 2012 präsentiert wurden. Zu den Baseline-Daten siehe Tabelle 2. Teriflunomid 14 mg führte zu einer signifikanten Schubreduktion um 36,3 % ($p = 0,0001$) und einer Reduktion der (über 12 Wochen bestätigten) Behinderungsprogression um 31,5 % ($p = 0,0442$) im Vergleich zu Place-

Tabelle 2: Basisdaten zu den Patienten der Phase-III-Studien

	Teriflunomid		BG-12/Dimethylfumarat		Laquinimod	
	TEMSO	TOWER*	DEFINE	CONFIRM	ALLEGRO	BRAVO*
Studiendauer	108 Wochen	48 Wochen	2 Jahre	2 Jahre	24 Monate	24 Monate
Anzahl Patienten	1088 (Placebo 363)	1169 (Placebo 338)	1234 (Placebo 408)	1430 (Placebo 363)	1106 (Placebo 556)	1331 (Placebo 450)
Drop-outs in den Verumgruppen	26 %	30 %	23 %	16 %	20 %	k. A.
Alter (in Jahren)	38	38	39	37	39	38
MS-Dauer (in Jahren)	8,7	8,0	8,3	7,7	8,7	6,8
Schübe im Jahr vor Studienbeginn	1,4	1,4	1,3	1,4	1,3	1,3
EDSS	2,7	2,5	2,4	2,6	2,6	2,7
Patienten mit früheren DMTs	27 %	k. A.	41 %	29 %	40 %	k. A.
Zahl Gd ⁺ -T1-Läsionen	1,7	k. A.	1,3	2,4	1,9	k. A.

* Studie noch nicht in einem peer-reviewed Journal publiziert; DMTs: disease-modifying therapies; k. A.: keine Angaben

bo. Teriflunomid 7 mg führte zwar auch zu einer signifikanten, jedoch weniger ausgeprägten Verminderung der Schubrate (22,3 %; $p = 0,0183$), die Reduktion der Behinderungsprogression war aber nicht signifikant.

Nebenwirkungen und Risiken [11]

Nebenwirkungen

Häufig genannte Nebenwirkungen sind in Tabelle 3 angeführt. Ein Effluvium im Schläfenbereich trat dosisabhängig in den ersten 6 Monaten auf, führte aber nur bei 12 (1,5 %) Patienten zur Beendigung der Studienteilnahme.

Wechselwirkungen

Teriflunomid interagiert aufgrund seiner Metabolisierung unter anderem mit Vitamin-K-Antagonisten (Verringerung der antikoagulierenden Wirkung von Warfarin um 25 %) und Ethinylestradiol. CYP-Induktoren wie Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin und Johanniskraut sollten daher während der Behandlung mit Teriflunomid mit Vorsicht angewendet werden.

Schwangerschaft

Die FDA hat Teriflunomid als Risikokategorie X (tierexperimentelle und humane Teratogenität) bewertet. Frauen im gebärfähigen Alter müssen daher bei Behandlung mit Teriflunomid und danach bis zum Absinken des Plasmaspiegels $< 0,02$ mg/l eine zuverlässige Kontrazeption anwenden. Bei geplanter oder ungeplanter Schwangerschaft muss Teriflunomid abgesetzt und mit Cholestyramin forciert eliminiert werden. Der Serumspiegel $< 0,02$ mg/l sollte dann nach etwa 14 Tagen erreicht sein, die Messung der Plasmakonzentration von Teriflunomid kann mit Unterstützung der Herstellerfirma durchgeführt werden. Ohne beschleunigte Elimination dauert es durchschnittlich 8 Monate, bis Teriflunomid-Spiegel $< 0,02$ mg/l erreicht werden.

Zulassungsstatus

Am 26.08.2013 wurde Aubagio® 14 mg von der European Medicines Agency (EMA) zur Behandlung erwachsener Pa-

tienten mit RRMS zugelassen [17] und als *new active substance* anerkannt.

BG-12 (Dimethylfumarat, Tecfidera®)

Wirkmechanismus

BG-12 ist ein Fumarsäure-Ester der zweiten Generation, Dimethylfumarat (DMF). DMF wird rasch zu Glukose, Fumarsäure und Monomethylfumarat metabolisiert. Obwohl der Wirkmechanismus noch nicht gänzlich bekannt ist, geht man aufgrund experimenteller Studien davon aus, dass die Substanz über Aktivierung der Transkription des „nuclear factor E2- (erythroid-derived 2-) like factor-2“ (Nrf2) zytoprotektive Effekte erzielt und über Modulation der NF- κ B-Transkription in Immunzellen antiinflammatorisch wirksam ist [18–21]. Diesem neuen Wirkmechanismus von BG-12 wird auch durch die eigenständige ATC-Kodierung N07XX09 Rechnung getragen [22].

Wirksamkeit

Phase IIb

Diese Studie [23] hat für 240 mg BG-12 3× täglich p.o. in Bezug auf den primären Studienendpunkt eine signifikante Reduktion von Gd⁺-T1-Läsionen um 69 % gegenüber Placebo (1,4 versus 4,5 Gd⁺-Läsionen; $p < 0,0001$) gezeigt. Außerdem bestand die Tendenz zur Reduktion der Schubrate (um 32 %).

Phase III (DEFINE)

Es wurden die Effektivität, Sicherheit und Tolerabilität von 240 mg BG-12 2× oder 3× täglich p.o. gegenüber Placebo bei 1234 Patienten mit RRMS untersucht [12]. Der primäre Studienendpunkt war die Proportion von Patienten mit Krankheitschüben nach 2 Jahren Studiendauer. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem: Zahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen, Zahl der Gd⁺-T1-Läsionen, annualisierte Schubrate, Zeit bis zur bestätigten Krankheitsprogression, Sicherheit und Tolerabilität von BG-12. Einschlusskriterien waren unter anderem: 18–55-jährige Patienten mit RRMS, einem EDSS von 0 bis inklusive 5,0 und zumindest einem Schub in den vergan-

Tabelle 3: Häufige (gegenüber der jeweiligen Placebogruppe) Nebenwirkungen aus den Phase-III-Studien

	Teriflunomid¹ (Placebo)	Dimethylfumarat² (Placebo)	Laquinimod³ (Placebo)
Diarrhö	14–17 % (8 %)	15–19 % (13 %)	8 % (6 %)
Nausea	9–14 % (7 %)	13 % (9 %)	6 % (6 %)
Oberbauchschmerzen	–	10–12 % (7 %)	5 % (3 %)
Effluvium	11–15 % (4 %)	–	–
Parästhesien	10–11 % (8 %)	–	–
Infekte			
– Influenza	10–12 % (9 %)	–	–
– Obere Atemwege	11 % (9 %)	–	–
– Harnwegsinfekte	–	–	6 % (4 %)
Flushes	–	24–38 % (5 %)	–
Pruritus	–	8–10 % (5 %)	–
Rückenschmerzen	–	–	14 % (8 %)
Husten	–	–	5 % (3 %)
Erhöhung Transaminasen	54–57 % (36 %)	47–56 % (41 %)	30 % (18 %)
> 3× oberer Normwert	6–7 % (6 %)	6 % (3 %)	4 % (0,4 %)
Leukopenie	15 % (k. A.)	11–12 % (k. A.)	–
< 1,5 × 10 ⁹ /l Neutrophile	10–15 % (5 %)	k. A.	–
< 0,5–0,8 × 10 ⁹ /l Lymphozyten	7–10 % (5 %)	4–5 % (1 %)	–
Proteinurie	–	9–12 % (8 %)	–

Leerfelder bedeuten, dass diese Nebenwirkung in den jeweiligen Studien explizit nicht als häufige Nebenwirkung angeführt ist. k. A.: keine Angabe bei an sich angeführter Nebenwirkung in dieser Kategorie. ¹ aus TEMSO [9] und TOWER [10]; ² aus DEFINE [12] und CONFIRM [13]; ³ aus ALLEGRO [14], BRAVO [15] und der gepoolten Analyse beider Studien [16].

genen 12 Monaten (oder zumindest 1 Gd⁺-T1-Läsion innerhalb von 6 Wochen vor Randomisierung). In die MRT-Kohorte wurden 540 Patienten inkludiert. Zu den Baseline-Daten siehe Tabelle 2. BG-12 zeigte in beiden Dosierungen eine deutlich signifikante Reduktion des Anteils der Patienten mit einem Krankheitsschub um 27 % bzw. 26 % für 240 mg BG-12 2× bzw. 3× täglich p.o. versus 46 % in der Placebogruppe. Ebenso führte BG-12 zu einer signifikant niedrigeren jährlichen Schubrate von 0,17 bzw. 0,19 für 240 mg BG-12 2× bzw. 3× täglich p.o. versus 0,36 für Placebo. Die relative Schubreduktion war in den beiden BG-12-Behandlungsarmen 48–53 % gegenüber Placebo ($p < 0,0001$). Des Weiteren reduzierte BG-12 in beiden Dosierungen signifikant die Krankheitsprogression um 34–38 % ($p = 0,0050$ bzw. $p = 0,0128$) gegenüber Placebo. In den MRT-Endpunkten zeigten sich ebenfalls deutliche Therapieeffekte: Reduktion der Zahl neuer bzw. sich vergrößernder T2-Läsionen um 74–85 % (jeweils $p < 0,001$ gegenüber Placebo) und neuer Gd⁺-T1-Läsionen um 73–90 % gegenüber Placebo ($p < 0,001$).

Phase III (CONFIRM)

Diese Studie untersuchte die Effektivität und Sicherheit von 240 mg BG-12 2× oder 3× täglich p.o. gegenüber Placebo und gegenüber einem aktiven Komparator mit GA bei 1430 Patienten mit RRMS [13]. Der primäre Studienendpunkt war die Änderung der Schubrate nach 2 Jahren Studiendauer. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem: Zahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen, Zahl neuer T1-Läsionen, Proportion der Patienten mit einem Krankheitsschub, Zeit bis zur bestätigten Krankheitsprogression sowie Sicherheit und Tolerabilität von BG-12. Die Einschlusskriterien waren ident zur DEFINE-Studie. Für die MRT-Kohorte wurden 540 Patienten inkludiert. Zu den Baseline-Daten siehe Tabelle 2. BG-12 ergab in beiden Dosierungen für den primären Studienendpunkt eine signifikante Reduktion der annualisierten Schubra-

te um 44–51 % (jeweils $p < 0,0001$) gegenüber Placebo. Für GA zeigte sich gegenüber Placebo eine Schubreduktion um 29 % ($p < 0,05$). BG-12 reduzierte die Krankheitsprogression in beiden Dosierungen um nichtsignifikante 21–24 % ($p = 0,2536$ bzw. $p = 0,2041$). Für die MRT-Endpunkte ergab die Behandlung mit BG-12 in beiden Dosierungen eine Reduktion der mittleren Zahl neuer bzw. sich vergrößernder T2-Läsionen um 71–73 % (jeweils $p < 0,0001$) gegenüber Placebo, während GA nur eine 54%ige Reduktion aufwies ($p < 0,0001$ gegenüber Placebo).

Nebenwirkungen und Risiken

Die Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit werden in kombinierter Form aus den DEFINE- [12] und CONFIRM- [13] Studien dargestellt.

Nebenwirkungen

In der CONFIRM-Studie kam es zu 3 Todesfällen (je einer in der Placebo-, BG-12-240-mg-3×-täglich- und GA-Behandlungsgruppe): Ursachen waren Folgen eines Schlaganfalls, MS-Schub mit konkomitanter intrazerebraler Blutung und ein Suizid. Häufig genannte Nebenwirkungen sind in Tabelle 3 angeführt. Flushing und gastrointestinale Beschwerden traten am häufigsten im ersten Monat der Behandlung auf und wurden mehrheitlich als milde bis moderate Nebenwirkung eingestuft.

Rezert wurden 2 Kasuistiken publiziert, die über das Auftreten von PML bei Patienten mit Psoriasis und Behandlung mit Fumarsäure berichten [24, 25]. Beide Patienten zeigten eine langjährige (2 und 5 Jahre) schwere Lymphopenie, 2 weitere beschriebene Fälle [26] hatten eine konkomitante Sarkoidose bzw. Tumorerkrankung und wurden immunsuppressiv behandelt. Ein Zusammenhang zwischen Fumarsäure und PML wird in diesen 4 Fällen als nicht kausal angesehen, hingegen

die zur PML prädisponierende verminderte Immunkompetenz bei diesen Patienten.

Schwangerschaft

Solange keine ausreichenden Daten zur Fertilität, Teratogenität, Schwangerschaft und Laktation vorliegen, ist BG-12 vorläufig in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Zulassungsstatus

Tecfidera® 240 mg 2× täglich *per os* erhielt am 21.03.2013 vom Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA eine positive Meinung zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit RRMS [27]. Mit der EU-Marktzulassung wird im November 2013 gerechnet.

Laquinimod (Nerventra®)

Wirkmechanismus

Der genaue Wirkmechanismus ist auch für Laquinimod noch nicht endgültig geklärt. Studien in Tiermodellen der MS geben Hinweise auf die Kombination von immunmodulierenden und gewebe protektiven Effekten. Laquinimod wirkt antiinflammatorisch über Modulation von T-Helfer₁- auf T-Helfer₂-Lymphozyten und über Induktion des Zytokins TGF- β in der Peripherie sowie in ZNS-Läsionen [28]. Weil Laquinimod die Blut-Hirn-Schranke passieren kann, kommt es einerseits zu einer Reduktion ZNS-infiltrierender autoreaktiver Lymphozyten und Makrophagen, andererseits könnte auch ein gewebe protektiver Effekt wirksam sein [29].

Wirksamkeit

Phase-II-Studien

Bei der ersten Phase-II-Studie [30] zeigte sich nach 24 Wochen für Laquinimod 0,3 mg täglich p.o. eine signifikante Reduktion aktiver MRT-Läsionen um 44 % gegenüber Placebo ($p = 0,0498$). Für Laquinimod 0,1 mg p.o. ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zu Placebo, ebenso zeigten beide Laquinimod-Gruppen keinen statistischen Effekt auf die sekundären klinischen Endpunkte (Schubrate, EDSS). In einer Phase-IIb-Studie [31] reduzierte Laquinimod 0,6 mg p.o. (nicht aber Laquinimod 0,3 mg) nach 36 Wochen signifikant die kumulative Anzahl von Gd⁺-T1-Läsionen um 40,4 % ($p = 0,0048$) gegenüber Placebo. Die sekundären klinischen Endpunkte (Schubrate, EDSS) ergaben für Laquinimod lediglich tendenzielle Unterschiede zu Placebo. Diese Phase-IIb-Studie wurde dann über weitere 36 Wochen extendiert [32]. Laquinimod 0,3 mg/0,6 mg zeigte eine anhaltende Reduktion von Gd⁺-Läsionen ($p = 0,0013$ bzw. $p = 0,0062$) und bei Patienten, die von Placebo zu Laquinimod 0,3 mg oder 0,6 mg randomisiert wurden, reduzierten sich die Gd⁺-Läsionen um 52 % ($p = 0,0006$).

Phase III (ALLEGRO)

Es wurde die Wirksamkeit von Laquinimod 0,6 mg versus Placebo bei 1106 Patienten mit RRMS im Alter von 18–55 Jahren über einen Zeitraum von 24 Monaten untersucht [14]. Für die Studienteilnahme mussten die Patienten unter anderem entweder zumindest einen dokumentierten Schub in den vergangenen 12 Monaten oder zumindest 2 dokumentierte Schübe in den vergangenen 2 Jahren oder mindestens einen Schub in den vergangenen 1–2 Jahren plus mindestens eine Gd⁺-T1-

Läsion in den vergangenen 12 Monaten, sowie einen EDSS $\leq 5,5$ haben. Primärer Studienendpunkt war die Anzahl bestätigter Krankheitsschübe, sekundäre Endpunkte waren unter anderem Änderungen der Krankheitsprogression und diverse MRT-Parameter (Zahl Gd⁺-T1-Läsionen, Zunahme und Volumen von T2-Läsionen, Gehirnvolumen bzw. -atrophie), sowie die Sicherheit und Verträglichkeit von Laquinimod. Zu den Baseline-Daten siehe Tabelle 2. Insgesamt haben 78 % der Patienten die Studie planmäßig nach 24 Monaten beendet. Laquinimod verringerte signifikant die annualisierte Schubrate auf 0,30 gegenüber 0,39 in der Placebogruppe, entsprechend einer relativen Schubreduktion um 23 % ($p = 0,002$). Laquinimod verminderte außerdem signifikant das Risiko einer Krankheitsprogression um 36 % (bestätigt über 3 Monate; $p = 0,01$). Die Anzahl Gd⁺-T1-Läsionen war durch Laquinimod signifikant um 37 % geringer gegenüber Placebo (2,12 versus 1,33; $p < 0,001$), ebenso die Anzahl und das Volumen aktiver T2-Läsionen (7,14 versus 5,03; $p < 0,001$) sowie das Fortschreiten der Gehirnatrophie um 32,8 % ($-1,30$ % versus $-0,87$ %; $p < 0,001$).

Phase III (BRAVO)

Bei dieser Studie (clinicaltrials.gov: NCT00605215) [33] wurde die Wirksamkeit von Laquinimod 0,6 mg täglich p.o. versus Placebo und versus INF- β -1a i.m. bei 1331 Patienten mit RRMS im Alter von 18–55 Jahren über einen Zeitraum von 24 Monaten untersucht [15]. Die BRAVO-Studie ist noch nicht in einem Journal mit Peer-Review publiziert. Einschlusskriterien waren unter anderem zumindest 2 Schübe in den vergangenen 2 Jahren oder mindestens ein Schub in den vergangenen 12 Monaten und ein EDSS $\leq 5,5$. Primärer Studienendpunkt war die annualisierte Schubrate, sekundäre Endpunkte waren Behinderungsprogression und MRT-Parameter (u. a. Gehirnatrophie) sowie die Sicherheit und Verträglichkeit von Laquinimod. Zu den Baseline-Daten, soweit bekannt, siehe Tabelle 2. Zu Studienende nach 24 Monaten zeigte sich eine Reduktion der Schubrate von 0,29 für Laquinimod, 0,37 für Placebo und 0,27 für INF- β -1a i.m. Die relative Reduktion der Schubrate von 18 % durch Laquinimod ergab somit für den primären Endpunkt keinen signifikanten Unterschied zu Placebo ($p = 0,075$). Hingegen reduzierte sich die prozentuelle Anzahl von Patienten mit bestätigter Krankheitsprogression unter Laquinimod um 32,5 % gegenüber Placebo ($p = 0,044$). Die Ergebnisse zu den sekundären MRT-Studienendpunkten sind nur unvollständig publik, die Messung der Gehirnatrophie zeigte für Laquinimod eine geringere Abnahme des Gehirnvolumens gegenüber Placebo ($-0,83$ % versus $-1,14$ %; $p < 0,0001$) und INF- β -1a i.m. ($-1,25$ %; $p = 0,14$ gegenüber Placebo).

Phase III (CONCERTO)

Eine weitere Phase-III-Studie (CONCERTO, clinicaltrials.gov: NCT01707992) [34] wurde jüngst begonnen, bei der die Wirksamkeit von Laquinimod 0,6 mg und 1,2 mg 1× täglich p.o. versus Placebo auf die bestätigte Krankheitsprogression als primären Endpunkt bei etwa 1800 Patienten mit RRMS über einen Zeitraum von 24 Monaten untersucht wird.

Nebenwirkungen und Risiken

Nebenwirkungen

In den Placebogruppen kam es zu 3 Todesfällen durch Trauma, Suizid und Pneumonie. Unter Laquinimod wurden bei 8

Tabelle 4: Auswahl an Ergebnissen primärer und sekundärer Endpunkte der Phase-III-Studien

	Teriflunomid		BG-12/Dimethylfumarat		Laquinimod	
	TEMPO	TOWER*	DEFINE	CONFIRM	ALLEGRO	BRAVO*
Studiendauer	108 Wochen	48 Wochen	2 Jahre	2 Jahre	24 Monate	24 Monate
Anzahl Patienten	1088 (Placebo 363)	1169 (Placebo 338)	1234 (Placebo 408)	1430 (Placebo 363)	1106 (Placebo 556)	1331 (Placebo 450)
Drop-outs in den Verumgruppen	26 %	30 %	23 %	16 %	20 %	k. A.
Reduktion Schubrate						
Absolut	-0,17	-0,12 bis 0,18	-0,17 bis 0,19	-0,18 bis 0,20	-0,09	-0,08
In %	31–32 %	22–36 %	48–53 %	44–51 % (GA 29 %)	23 %	18 % (IFN- β -1a 0,10 %)
Reduktion Krankheitsprogression in %	24–30 %	32 %	34–38 %	21–24 % (GA 7 %)	36 %	33 % (IFN- β -1a 29 %)
Zahl Gd+-T1-Läsionen	0,4	k. A.	0,3	0,5	1,7	k. A.
Reduktion in %	57–80 %	22–36 %	73–90 %	65–74 % (GA 61 %)	37 %	k. A.

* Studie noch nicht in einem peer-reviewed Journal publiziert

GA: Glatirameracetat, IFN- β -1a: Interferon- β -1a; k. A.: keine Angaben

Patienten Malignome (davon 3 Mammakarzinome) detektiert, in der Placebogruppe bei 6. In der Phase-IIb-Studie [31] kam es bei einem Patienten einen Monat nach Beginn mit Laquinimod 0,6 mg zu einem Budd-Chiari-Syndrom (auf Basis einer vorbestehenden heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation), das nach Absetzen von Laquinimod erfolgreich mit einer antikoagulativen Therapie behandelt wurde. Unter Laquinimod kam es bei 5 Patienten (bei 1 in der Placebogruppe) zu einer akuten Appendizitis. Häufig genannte Nebenwirkungen sind in Tabelle 3 angeführt. In allen Phase-II- und -III-Studien gab es keine Hinweise auf immunsuppressive Wirkungen von Laquinimod.

Wechselwirkungen

Nachdem Laquinimod primär über CYP3A4 metabolisiert wird, sollte die gleichzeitige Einnahme von CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Grapefruitsaft, Erythromycin, Verapamil, Diltiazem, Cimetidin) bzw. -Induktoren (z. B. Barbiturate, Carbamazepin, Phenytoin, Modafinil) vermieden werden [35].

Schwangerschaft

Solange keine ausreichenden Daten zur Fertilität, Teratogenität, Schwangerschaft und Laktation vorliegen, ist Laquinimod vorläufig in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Zulassungsstatus

Am 24.05.2013 wurde Laquinimod in einer Dosierung von 0,6 mg 1× täglich p.o. bei der EMA zur Zulassung als Therapie der schubförmigen MS eingereicht. Ende 2013 wird mit einer Empfehlung der CHMP gerechnet.

Diskussion

Die etablierten krankheitsmodifizierenden Basistherapien (INF- β -Präparate, GA) zur Behandlung von Patienten mit RRMS haben eine moderate (Langzeit-) Wirksamkeit bei bekanntem gutem Sicherheitsprofil. Die Eskalationstherapien Natalizumab und Fingolimod haben sich im klinischen Alltag als effektivere Therapien bei RRMS erwiesen, bedürfen aber aufgrund ihrer potenziellen Risiken und Nebenwirkungen

einer zusätzlichen sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung. Neue Therapien kreieren daher, ausgehend von einer über das vergangene Jahrzehnt zunehmend gewohnten Therapiepraxis, mannigfaltige Erwartungen: Neue und spezifische Wirkmechanismen, die sich aus dem immunpathogenetischen Konzept „Inflammation $\leftrightarrow$ Neurodegeneration“ bei MS entwickeln, bessere (oder zumindest gleich gute) therapeutische (Langzeit-) Effizienz bei weniger Nebenwirkungen und Risiken, einfache Applikationen mit guter Verträglichkeit und Adhärenz, geringerer logistischer Aufwand für Patienten und Ärzte und schlussendlich entsprechende individuelle und gesellschaftliche sozioökonomische Relevanz, am besten nach dem Motto „Großer Wert und kleiner Preis“.

Entsprechen die hier vorgestellten, neuen oralen Therapien diesen Erwartungen? Zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur bedingt aus folgenden beispielhaften Gründen:

- Die postulierten Wirkmechanismen für Teriflunomid, BG-12 und Laquinimod basieren in erster Linie auf tierexperimentellen und *In-vitro*-Studien. Ob diese Erkenntnisse tatsächlich von *bench* auf *bedside* übertragbar sind, bedarf noch (wie auch bei vielen anderen Medikamenten) zusätzlicher patientenzentrierter Forschungen.
- Paradoxe Studienergebnisse zu RRMS, die einerseits signifikante Ergebnisse auf die entzündliche Krankheitsaktivität (Reduktion von Schüben korrelierend mit MRT-Aktivitätssurrogaten), aber andererseits keine Effekte auf die Krankheitsprogression (EDSS-Progression und MRT-Parameter zur Gewebedestruktion wie *black holes* und Gehirnatrophie) und *vice versa* zeigen (Tab. 4), erlauben eine Fülle von Erklärungen und Spekulationen, von denen einige hier angedacht sind:
 - Das Konzept der „neuroprotektiven“ Wirkung (bei möglicherweise geringeren antiinflammatorischen Effekten) von (beispielsweise ZNS-gängigen) Medikamenten existiert: Hier gilt es, die *clinical meaningfulness* der Ergebnisse bzw. der MRT-Surrogate mittel- und vor allem langfristig im klinischen Alltag zu demonstrieren.
 - Alle modernen Phase-III-Studien sind methodisch wohlüberlegt und einwandfrei (durchwegs beispielge-

bend für andere neurologische Erkrankungen) durchgeführt. Nichtsdestoweniger können falsche Annahmen beim Design einer Studie, beispielsweise die präsumptive Krankheitsaktivität einer Placebogruppe, dann die Ergebnisse bzw. deren Ausmaß für die Verumgruppe maßgeblich beeinflussen.

- c) Die besprochenen Studien offenbaren, so wie viele Phase-III-Studien der vergangenen Jahre, dass offensichtlich mehrheitlich Patienten mit geringer Krankheitsaktivität eingeschlossen wurden (Tab. 2): Bei einer Krankheitsdauer von 8 Jahren hatten die Patienten 1,4 (nicht immer bestätigte, sondern „nur“ dokumentierte) Schübe in den 12 Monaten vor Studienbeginn und einen EDSS von 2,6 (d. h. es gibt eine substanzielle Gruppe von Patienten mit einem EDSS 0–2, d. h. also ohne Behinderung), dementsprechend wurden auch nur etwa 1/3 der Patienten früher mit einer immunmodulierenden Therapie behandelt. Die absoluten Differenzen der Schübe in den Verum- gegenüber den Placebogruppen bewegten sich zwischen (nichtsignifikanten) 0,08 bis (signifikanten) 0,20 annualisierten Schüben. Auch in diesem Zusammenhang gilt es, wenn auch zunehmend schwierig in einem prospektiven Studiensetting, die *clinical meaningfulness* mittelfristig zu belegen.
- d) Die unter Punkt c genannten Patientenkohorten sind konsistent nahe an der „Definition“ einer benignen MS, die ja nur retrospektiv gestellt werden kann: Nach 10 Jahren Krankheitsdauer EDSS < 3. Die Zulassungsstudien der vergangenen Jahre und deren Auftraggeber/-nehmer stehen aber alle vor demselben Dilemma: Je mehr Therapien selbstverständlich im klinischen Alltag eingesetzt werden, desto schwieriger/unmöglich ist es, tatsächlich krankheitsaktive Patienten in (placebokontrollierte und/oder randomisierte) Studien zu inkludieren, die Limitationen spannen sich von ethischen Aspekten bis zu kompetitiven Patientenrekrutierungen gegenüber Studienzentren in Ländern außerhalb Zentraleuropas und den USA/Australien. Es wird notwendig sein, die gegenwärtige Situation zukünftig mit neuen Studiendesigns (z. B. mit virtuellen Placebo- oder Komparatorgruppen, virtuellen Modellen der Langzeiteffektivität von Medikamenten) weiterzuentwickeln.
3. Die Sicherheitsprofile von Teriflunomid, BG-12 und Laquinimod sind aus den vorliegenden Studiendaten durchwegs als günstig einzustufen (bis auf geklärte oder noch ungeklärte Teratogenität), hauptsächlich zeigen sich transiente Aspekte der Verträglichkeit. Die günstigen Nebenwirkungsprofile werden auch durch die langjährige Verwendung von Fumarsäure (-estern) bei Psoriasis bzw. Leflunomid bei rheumatoider Arthritis bestätigt. Naturgemäß liegen aber für die Indikation MS noch keine Daten zur Langzeitsicherheit bzw. zu potenziell seltenen Nebenwirkungssignalen vor. Das werden die spezifischen Risikomanagement-Vorgehensweisen und Postmarketing-Analysen zukünftig zeigen. Durch diese Maßnahmen wird aber einem weiteren *Caveat* nicht Rechnung getragen, nämlich potenziellen Nebenwirkungen durch sequenzielle Anwendung der Therapien. Dieser Frage kann nur das MS-Register der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie mit seiner konsequenten und aktiven Datenbankpflege qualitätsichernd Rechnung tragen.

4. Dem vermeintlich geringeren logistischen Aufwand einer oralen Therapie stehen neue Herausforderungen gegenüber, die sich von der beidseitigen Sicherstellung der Therapieadhärenz (in Ermangelung gegenwärtiger biologischer Marker zum Monitoring) über inflationäre Therapiewechsel aus einem zunehmend breiteren Spektrum von Therapieoptionen (suggeriert durch günstige Nutzen-Risiko-Profile) bis zum „Outsourcing“ von Patienten aus MS-Zentren (aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils) erstrecken.
5. Neben dem Damoklesschwert der möglichen Behinderung sind sozioökonomische Auswirkungen von MS für Betroffene die ultimativen Ängste und für viele auch die alltagsrelevante und lebensentscheidende Realität. Mangels wissenschaftlicher Generierung (Stichwort: Versorgungsforschung) und gesundheitspolitischer Anerkennung (Stichwort: Volksgesundheit steht über Individualgesundheit) diesbezüglich objektiver Fakten können wir die individuellen Konsequenzen von MS derzeit nicht ausreichend *pro futuro* modellieren und diesen damit vorbeugen, diese entkräften und damit argumentieren. Natürlich rechtfertigen die Mittel (Kosten von MS-Therapeutika) den Zweck („Frei von Krankheitsaktivität und -progression“), aber die grundlegenden Fakten hierfür müssen wir wissenschaftlich belegen. Es ist zu antizipieren, dass uns die Verhandlungen mit dem Hauptverband der Sozialversicherungsträger zur Aufnahme von Teriflunomid, BG-12 und Laquinimod in den Erstattungskodex diese sozioökonomischen Herausforderungen wieder in lebhafteste Erinnerung rufen werden.

Zusammenfassend werden – unter Annahme der Zulassung/Kostenerstattung durch die EMA/Sozialversicherungen – Teriflunomid, BG-12 und Laquinimod Eingang in die Therapie der RRMS finden und das therapeutische Spektrum erweitern. Die kurzfristigen Bewertungen dieser neuen oralen Therapien sind noch von einzelnen abzuwartenden Publikationen und Informationen (Zulassungstexte, Fachinformationen) abhängig. Die mittel- bis langfristigen Bewertungen werden die Langzeitbeobachtungen (in Follow-up-Studien und Registern) ergeben, vor allem ob sich diese Therapien im klinischen Alltag als ein weiterer bedeutsamer Schritt für individuelle Patienten erweisen. Ein verantwortungsvoller Umgang (in umfassendem Sinne) mit neuen (und „alten“) Therapien wird die grundsätzlich gute Betreuung von MS-Patienten in Österreich jedenfalls noch einmal verbessern.

■ Interessenkonflikt

Der Autor hat in den vergangenen Jahren Honorare für Vortrags- und Beratungstätigkeiten sowie Reise- und Kongressunterstützungen von Allergan, AOP Pharma, Astra, Bayer, Baxter, Biogen Idec, Biotest, CSL Behring, Ebewe, Genzyme, KED Pharmaceuticals, Merck, Novartis, Octapharma, ratiopharm, Sanofi Aventis und Teva erhalten. Seine Arbeitsgruppe wurde von den meisten genannten Unternehmen in den vergangenen Jahren mit *unrestricted research grants* unterstützt und hat an klinischen Prüfungen von Bayer, Biogen Idec, Merck, Novartis, Octapharma, ratiopharm, Roche, Sanofi Aventis und Teva teilgenommen.

■ Relevanz für die Praxis

- Innerhalb der letzten 20 Jahren wurden 6 immunmodulierende bzw. selektiv immunsuppressive Medikamente zur Behandlung der schubförmigen MS (Interferon- β -[IFN- β -] 1a i.m., IFN- β -1a s.c., IFN- β -1b, Glatirameracetat, Natalizumab und Fingolimod) zugelassen und diese haben bei individuellen Patienten die Krankheitsaktivität und demnach die Lebensqualität nachhaltig positiv beeinflusst.
- Die für den klinischen Alltag bedeutsame Erweiterung des therapeutischen Spektrums bei schubförmiger MS um neue orale Medikamente wird 2014 erwartet: Teriflunomid, Dimethylfumarat und Laquinimod.
- Die 3 neuen oralen Therapien haben in ihren Zulassungsstudien unterschiedliche Effektschwerpunkte gezeigt, die möglicherweise Ausdruck ihrer postulierten spezifischen Wirkmechanismen sind, andererseits aber auch methodisch aufgrund der gegenwärtig gebräuchlichen Studiendesigns bedingt sein könnten und damit die Limitationen der Überprüfung potenziell innovativer Therapien in heutzutage verfügbaren Patientenkohorten aufzeigen.
- Alle 3 neuen oralen Therapien haben ein günstiges Sicherheitsprofil mit transienten Problemen in der Verträglichkeit und offenbar geringen Nebenwirkungen/Risiken. Einzige bisherige Ausnahme hiervon ist das teratogene Risiko bei Teriflunomid, das eine effektive Kontrazeption während der Behandlung bzw. ein aktives Auswaschen der Substanz bei Kinderwunsch/Schwangerschaft erfordert.
- Bei sich erweiterndem Therapiespektrum werden Nutzen-Risiko-Evaluationen von krankheitsmodifizierenden Therapien für individuelle Therapieentscheidungen in der täglichen klinischen Praxis zunehmend bedeutsam.

Literatur:

1. Presseinformation „Pressekonferenz der Österreichischen Multiple Sklerose Gesellschaft. Präsentation der Studienergebnisse „Prävalenz der Multiple Sklerose 2010“. 18.05.2011. www.welldone.at/uploads/media/_Presstext_Praevalenz_der_MS.pdf [gesehen 24.10.2013].
2. Lassmann H. Pathology and disease mechanisms in different stages of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2013; 333: 1–4.
3. Berger T, Kristoferitsch W, Lutterotti A, et al. Nutzen-Risiko-Evaluation: zunehmende Bedeutung für Therapieentscheidungen bei Patienten mit Multipler Sklerose. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2010; 11: 44–9.
4. DGN/KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose. Online Version, Stand 12.04.2012. www.dmsg.de/dokumentarchiv/dgnkknms_msl_20120412_final.pdf [gesehen 24.10.2013].
5. Wiese MD, Rowland A, Polasek TM, et al. Pharmacokinetic evaluation of teriflunomide for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013; 9: 1025–35.
6. O'Connor P, Li D, Freedman MS, et al. A phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology* 2006; 66: 894–900.
7. Confavreux C, Li DK, Freedman MS, et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of

- oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years. *Mult Scler* 2012; 18: 1278–89.
8. Freedman MS, Wolinsky JS, Wamil B, et al. Teriflunomide added to interferon- β in relapsing multiple sclerosis: a randomized phase II trial. *Neurology* 2012; 78: 1877–85.
 9. 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.
 10. Kappos L, Comi G, Confavreux C, et al. The efficacy and safety of teriflunomide in patients with relapsing MS: results from TOWER, a phase 3 placebo-controlled study. *Mult Scler* 2012; 18: #153. http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT_ID=155871&XNSPRACHE_ID=2&XNKONGRESS_ID=171&XNMASKEN_ID=900 [gesehen 24.10.2013].
 11. Prescribing information Aubagio. <http://products.sanofi.us/aubagio/aubagio.pdf> [gesehen 24.10.2013].
 12. 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.
 13. 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.
 14. Comi G, Jeffrey D, Kappos L, et al. Place-

- bo-controlled trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1000–9.
15. Vollmer T, Soelberg Sorensen P, Arnold DL, et al. A placebo-controlled and active comparator phase III trial (BRAVO) for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011; 17: S507. http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT_ID=139560&XNSPRACHE_ID=2&XNKONGRESS_ID=150&XNMASKEN_ID=900 [gesehen 24.10.2013].
 16. Comi G, Vollmer T, Soelberg-Sorensen P, et al. Pooled analyses from the ALLEGRO and BRAVO trials on the safety and tolerability of laquinimod as multiple sclerosis treatment. *Neurology* 2012; 78: P04.132.
 17. European Medicines Agency. EPAR summary for the public: Aubagio. Last update: August 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002514/WC500148685.pdf [gesehen 24.10.2013].
 18. Lukashchuk M, Zeng W, Ryan S, et al. Activation of Nrf2 and modulation of disease progression in EAE models by BG-12 (dimethyl fumarate) suggests a novel mechanism of action combining anti-inflammatory and neuroprotective modalities. *Mult Scler* 2007; 13: S149.
 19. Feinstein DL, Polak PE, Lisa L, et al. Anti-inflammatory and pro-metabolic effects of BG-12 in glial cells. *Neurology* 2010; 74: P06.184.
 20. Schilling S, Goelz S, Linker R, et al. Fumaric acid esters are effective in chronic experimental autoimmune encephalomyelitis and suppress macrophage infiltration. *Clin Exp Immunol* 2006; 145: 101–7.
 21. Barnes J, Karin M. Nuclear factor kappa B – a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 1997; 336: 1066–71.
 22. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. New ATC. www.whocc.no/ddd/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/new_atc/?order_by=0&d=DESC [gesehen 24.10.2013].
 23. Kappos L, Gold R, Miller DH, et al.; BG-12 Phase IIb Study Investigators. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet* 2008; 372: 1463–72. Erratum in: *Lancet* 2009; 373: 1340.
 24. Erismis U, Weis J, Schulz JB. PML in a patient treated with fumaric acid. *N Engl J Med* 2013; 368: 1657–8.

25. van Oosten 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.
26. Sweetser M, Dawson KT, Bozic C. Manufacturer's response to case reports of PML. *N Engl J Med* 2013; 368: 1659–60.
27. European Medicines Agency. Summary of opinion (initial authorisation): Tecfidera. 21.03.2013. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002601/WC500140695.pdf [gesehen 24.10.2013].
28. Yang JS, Xu LY, Xiao BG, et al. Laquinimod (ABR-215062) suppresses the development of experimental autoimmune encephalomyelitis, modulates the Th1/Th2 balance and induces the Th3 cytokine TGF-beta in Lewis rats. *J Neuroimmunol* 2004; 156: 3–9.
29. Wegner C, Stadelmann C, Brück W. Reduced inflammation, demyelination and axonal damage after therapeutic laquinimod treatment in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Mult Scler* 2009; 15: 127.
30. Polman C, Barkhof F, Sandberg-Wollheim M, et al. Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 64: 987–91.
31. Comi G, Pulizzi A, Rovaris M, et al. Effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet* 2008; 371: 2085–92.
32. Comi G, Abramsky O, Arbizu T, et al. Oral laquinimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 36-week double-blind active extension off the multi-centre, randomised, double-blind, parallel-group placebo-controlled study. *Mult Scler* 2010; 16: 1360–6.
33. Clinicaltrials.gov. BRAVO Study: Laquinimod double blind placebo controlled study in RRMS patients with a rater blinded reference arm of Interferon β -1a (Avonex®). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00605215?term=laquinimod&rank=9> [gesehen 24.10.2013].
34. Clinicaltrials.gov. The efficacy and safety and tolerability of laquinimod in subjects with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) (CONCERTO). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01707992?term=laquinimod&rank=6> [gesehen 24.10.2013].
35. Tuveson H, Hallin I, Persson R, et al. Cytochrome P450 3A4 is the major enzyme responsible for the metabolism of laquinimod, a novel immunomodulator. *Drug Metab Dispos* 2005; 33: 866–72.

Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Berger, MSc

Geboren 1964 in Wien, Studium der Humanmedizin an der Universität Wien, Promotion 1991. 1992–1995 Univ.-Assistent, Abteilung für Experimentelle Neuroimmunologie und Neuropathologie; 1993–1995 Univ.-Assistent, Klinische Abteilung für Neurologische Rehabilitation, Univ.-Klinik für Neurologie Wien. Seit 1995 Univ.-Assistent, Univ.-Klinik für Neurologie Innsbruck.

1998 Facharzt für Neurologie und Psychiatrie. 2003 Habilitation für das Fach Neurologie an der MUI. 2005 Masterstudium der Gesundheitswissenschaften, UMIT, Hall in Tirol. 2005 Reihung secundo loco Berufungsverfahren Professur für Klinische Neurobiologie MUI.

Leiter der AG Neuroimmunologie und Multiple Sklerose sowie der Allgemeinen Neurologischen Ambulanz, Geschäftsführender Oberarzt an der Univ.-Klinik für Neurologie Innsbruck.



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](#)