

Tabelle 2:

Übersicht über die neuen oralen MS-Therapeutika

Substanz	Angenommener Wirkmechanismus	Bereits zugelassen bei	Verlaufsform	n (Referenz)	Reduktion von Gd+ -Läsionen	Nebenwirkungen
Cladribin	Adenosinanalogen, immunsuppressiv	Haarzelleukämie	PPMS SPMS	159 (5)	90%	Arterielle Hypertonie, Ataxie, Nasopharyngitis, Rückenschmerzen, Arthralgie und Hautveränderungen, Herpes zoster, Lymphozytopenie
Fingolimod	Sphingosin-1P-Rezeptor-Agonist	–	RRMS SPMS	281 (12)	61%	Erkältung, Sinusitis, Kopfschmerzen, Dyspnoe, GI-Beschwerden, Herpesinfektionen, Leberwerterhöhung, Makulaödeme, Bradykardie
Firategrast	Alpha-Integrin-Blocker	–	RRMS	k.A.	k.A.	k.A.
Fumar-säureester	Immunmodulator	Psoriasis	RRMS	257 (20)	69%	Flush, GI-Beschwerden, Kopfschmerzen, Nasopharyngitiden
Laquinimod	Immunmodulator	–	RRMS	360 (18)	40%	Husten, Dyspnoe, Herpes zoster
Teriflunomid	Pyrimidinsynthese-Hemmer, Immunmodulator	Rheumatoide Arthritis	RRMS SPMS	179 (15)	62%	Nasopharyngitis, Alopezie, Leberwerterhöhungen, Parästhesien, GI-Beschwerden, Arthralgie, Neutropenie

RRMS: schubförmige Verlaufsform; SPMS: sekundär progrediente Verlaufsform; PPMS: primär progrediente Verlaufsform;

k.A.: keine Angabe; n: Anzahl der eingeschlossenen Patienten; Gd+: Gadolinium positiv; GI: gastrointestinale.

Ein direkter Vergleich der Wirksamkeit untereinander ist aus methodologischen Gründen nicht möglich, Vergleichsstudien liegen keine vor.

Cladribin**Wirkmechanismus**

Cladribin (2-Chlor-Desoxy-Adenosin; Hersteller: Merck Serono) ist ein immunsuppressives Adenosinanalogen, das in der Behandlung der Haarzelleukämie und anderen malignen Lymphomen bereits zugelassen ist (als I.v.-Injektion). Die aktivierte Form wird in die DNA der Zielzellen eingebaut und verursacht einen Transkriptionsfehler, der schliesslich zur Apoptose führt (2). Cladribin kann (soll) eine andauernde selektive Lymphozytopenie verursachen.

Wirksamkeit

Es liegen keine Phase-II-Studien zu oralem Cladribin bei MS vor. Beutler

et al. konnten in der ersten i.v. Cladribin-Phase-II-Studie bei 51 Patienten mit primär oder sekundär chronisch progredienter MS (mittlere Krankheitsdauer 10–12 Jahre) zeigen, dass siebentägige Infusionen von 0,1 mg per kg Körpergewicht (KG) pro Tag im Abstand von 4 Monaten nach 12 Monaten zu einer Reduktion der neurologischen Defizite führten. Zudem hatten nach 12 Monaten nur 2 von 24 Patienten mit Cladribin, aber 12 von 24 Patienten aus der Placebogruppe Kontrastmittel-(KM-)aufnehmende Läsionen (3).

In einer weiteren Cladribin-Phase-II-Studie wurden 52 MS-Patienten mit einem schubförmigen Verlauf eingeschlossen. Jeder Patient erhielt 5 Tage

in Folge täglich eine subkutane Injektion von Cladribin 0,07 mg/kg KG oder Placebo. Dieser Zyklus wurde monatlich wiederholt für insgesamt 6 Monate. Cladribin supprimierte nach 6 Monaten die KM-aufnehmenden Läsionen vollständig, während die KM-Aufnahme in der Placebogruppe persistierte (primärer Endpunkt). Darüber hinaus konnte Cladribin die Schubrate nach 6 Monaten im Gegensatz zu Placebo reduzieren (4).

In die bis anhin grösste Cladribin-Phase-II-Studie wurden 159 Patienten mit primär (30%) und sekundär progredienter (70%) MS eingeschlossen. Nach 12 Monaten führte i.v. Cladribin zu einer 90-prozentigen Reduktion von KM-aufnehmenden MS-Läsionen (5).

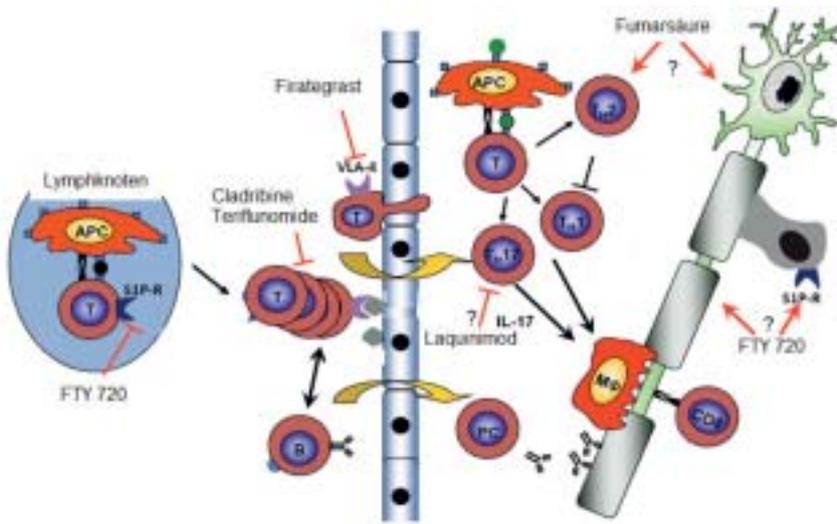


Abbildung: Wirkungsmechanismen der neuen oralen MS-Therapeutika. FTY720 (Fingolimod) ist ein Sphingosin-Rezeptor-1-Agonist und bewirkt eine Leukozytensequestrierung im lymphatischen Gewebe; Cladribin (Adenosinanalogen) und Teriflunomid (Hemmer der Pyrimidinsynthese) hemmen die Proliferation von Lymphozyten; Laquinimod und Fumarsäureester wirken immunmodulatorisch; Fingolimid hemmt die Migration von Leukozyten durch die Blut-Hirn-Schranke.

Nebenwirkungen

Cladribin wurde generell gut toleriert. Muskelschwäche, arterielle Hypertonie, Ataxie, Infektionen der oberen Luftwege, Rhinitis, Pharyngitis, Rückenschmerzen, Arthralgie und Hautveränderungen waren die häufigsten Nebenwirkungen in den Phase-II-Studien. Es traten insgesamt drei Herpes-Zoster-Infektionen auf, zwei davon in der Placebogruppe und eine in der Low-dose-Cladribin-Gruppe. Wie erwartet führte Cladribin dosisabhängig zu einer Lymphozytopenie. 2 Patienten der Verumgruppe hatten auch eine begleitende Thrombozytopenie ohne Blutungskomplikationen und 1 Patient eine Neutropenie ohne schwerwiegende Infektionen (5). Die Langzeittoxizität von Cladribin hinsichtlich Knochenmark und der Entwicklung von Neoplasien bei MS kann noch nicht beurteilt werden.

Einnahmemodus

Es gibt keine Phase-II-«proof of concept»-Studie zur oralen Darreichungsform. Die Wirksamkeit einer oralen Formulierung wird derzeit in einer Phase-III-Studie getestet (CLARITY).

Cladribin wird in dieser Studie zyklisch angewendet, das heißt, dass möglicherweise 1 bis 2 Zyklen pro Jahr mit einer Einnahmedauer von etwa 1 Woche ausreichend sind. Erste Ergebnisse werden im Lauf des ersten Quartals 2009 erwartet.

Bewertung

Die Bewertung ist schwierig, da keine «proof of concept»-Studie mit oralem Cladribin vorliegt und die Studien mit i.v. Cladribin heterogen waren. Während der Einnahmemodus patientenfreundlich ist, bleiben Fragen zur Langzeittoxizität noch offen. Ein Einsatz in der Basistherapie scheint fraglich.

Fingolimod

Wirkmechanismus

Fingolimod (2-amino-2-[2-(4-octylphenyl)ethyl]-1,3-propanediol hydrochlorid; FTY720; Hersteller: Novartis) ist ein Sphingosin-1-Phosphat-(S1P)-Rezeptor-Agonist, die erste Substanz einer neuen Klasse von Immunmodulatoren. Fingolimod ist ein Strukturanalagon von Myriocin, einem Metaboliten des Pilzes *Isaria sinclairii*, welcher immunsuppressive Eigen-

schaften besitzt (6). Fingolimod wird als Vorstufe oral eingenommen und im Organismus durch die Sphingosin-Kinase zu Fingolimodphosphat aktiviert (7). Fingolimodphosphat bindet an den S1P-Rezeptor und wird zellulär internalisiert. Der S1P-Rezeptor steht dann für die Lymphozytenbindung nicht mehr zur Verfügung. Lymphozyten verwenden diesen Rezeptor zum Auswandern aus sekundär lymphatischen Organen. Fingolimod bewirkt damit eine Leukozytensequestrierung im lymphatischen Gewebe («Lymphozyten-Homing»). Die Folge ist ein Absinken der Lymphozytenkonzentrationen im Blut und konsekutiv damit wohl auch im ZNS. Fingolimod bewirkt keine generelle Immunsuppression. Die Lymphozyten werden in ihrer Funktion durch die Substanz nicht beeinträchtigt (8). Bei experimenteller autoimmuner Enzephalomyelitis (EAE) – einem Mausmodell der MS – konnte Fingolimod das Auftreten der MS verhindern und bestehende neurologische Defizite reduzieren (9–11).

Wirksamkeit

Kappos et al. (12) untersuchten die Wirksamkeit von Fingolimod in einer doppelblinden, randomisierten, placebo-kontrollierten Phase-II-Studie bei 281 Patienten mit aktiver schubförmig verlaufender und sekundär chronisch progredienter MS. Die Teilnehmer erhielten entweder 1,25 mg oder 5 mg Fingolimod einmal täglich oder Placebo für 6 Monate. Am Ende der Studie war die Gesamtzahl der KM-aufnehmenden Läsionen in beiden Verumgruppen signifikant geringer im Vergleich zu Placebo. Die Schubrate konnte durch Fingolimod um rund 50 Prozent reduziert werden. In der Nachbeobachtungsphase hielt der Behandlungseffekt der von Beginn an mit Verum behandelten Patienten über 2 Jahre an (13).

Im Dezember 2008 wurden als Pressemitteilung von Novartis Daten aus der TRANSFORMS-Studie veröffentlicht. Die TRANSFORMS-Studie ist eine doppelblinde, randomisierte Phase-III-Vergleichsstudie von Fingolimod (1,25 mg

und 0,5 mg) mit Interferon-beta 1a intramuskulär 1x/Woche (Avonex®) über 12 Monate. In diese Studie wurden von Mai 2006 bis September 2008 insgesamt 1292 Patienten eingeschlossen. Fingolimod konnte die jährliche Schubrate im Vergleich zu Interferon-beta 1a i.m. um 52 Prozent reduzieren, ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Fingolimoddosen. Fingolimod wurde im Allgemeinen gut vertragen. 87 Prozent der eingeschlossenen Patienten beendeten die Studie. Die Ergebnisse der Zwei-Jahres-Phase-III-Studie werden Anfang 2010 erwartet.

Nebenwirkungen

Sowohl in Phase II als auch in Phase III traten dosisabhängig Nebenwirkungen auf. Die häufigsten Nebenwirkungen in der Phase-II-Studie waren banale Erkältungen, Sinusitiden, Dyspnoe, milde Kopfschmerzen, Übelkeit und Durchfall. Die Lymphozytenkonzentration fiel in beiden Verumgruppen zirka 20 bis 30 Prozent ab. Bei etwa 10 bis 12 Prozent der mit Fingolimod behandelten Patienten kam es zu einer signifikanten Leberwerterhöhung. Makulaödeme wie in den Studien bei Organtransplanten (14) wurden in der Phase-II-Studie bei MS-Patienten nicht beobachtet, wohl aber in der Phase-III-Studie (weniger als 1% der Patienten der Fingolimodgruppe). In den Studien traten schwere unerwünschte Ereignisse in Form von transienten Bradykardien zu Beginn der Behandlung, leichte Blutdruck-erhöhungen und Leberwerterhöhungen auf. Die kardiovaskulären Nebenwirkungen werden auf die Wirkung auf S1P-Rezeptoren im kardiovaskulären System zurückgeführt. In TRANSFORMS traten 7 lokalisierte Hauttumoren auf (4 Basalzellkarzinome und 3 Melanome), während in der Interferon-beta-1a-Gruppe 1 Plattenepithelkarzinom auftrat. In der Gruppe der Patienten mit der höheren Fingolimoddosis (1,25 mg) traten 2 tödliche Herpesinfektionen auf. Insgesamt war die niedrigere Fingolimoddosierung (0,5 mg) erneut besser verträglich.

Bewertung

Die bisherigen Wirksamkeitsdaten sind eindrucksvoll. Das Sicherheitsprofil ist in der Praxis nicht unproblematisch und das Monitoring umfangreich. Unter Berücksichtigung der bisherigen Todesfälle scheint ein primärer Einsatz in der Basistherapie fraglich, während Fingolimod möglicherweise bei aktiven Verläufen oder als Zweitlinientherapie eher seinen Platz finden kann.

Teriflunomid

Wirkmechanismus

Teriflunomid (Hersteller: Sanofi Aventis) gehört zur Gruppe der Malonitridamiden und ist der aktive Metabolit von Leflunomid. Leflunomid ist als krankheitsmodifizierende Substanz in den USA und Europa bereits bei rheumatoider Arthritis zugelassen. Teriflunomid wirkt antiinflammatorisch und antiproliferativ. Es hemmt die Dihydroorotat-Dehydrogenase und damit die De-novo-Synthese von Pyrimidinen. Der relative Mangel an Pyrimidinen wirkt auf die Proliferation von Lymphozyten zytostatisch. Hämatopoetische Stammzellen bleiben von dieser antiproliferativen Wirkung weitestgehend unbeeinflusst. Neben dieser Wirkung werden Teriflunomid andere immunmodulatorische Effekte in vitro und in vivo zugesprochen. Teriflunomid hemmt im Tierversuch beispielsweise die Produktion von Tumor-Nekrose-Faktor Alpha und Interleukin-2.

Wirksamkeit

Auf der Basis von Resultaten aus Tierversuchen wurde eine randomisierte, doppelblinde plazebokontrollierte Phase-II-Studie (15) initiiert, deren Ergebnisse in 2006 publiziert wurden. 157 Patienten mit schubförmiger und 22 Patienten mit sekundär chronisch progredienter MS erhielten entweder Plazebo oder 7 mg oder 14 mg Teriflunomid, jeweils einmal täglich per os über 36 Wochen. Von 179 eingeschlossenen Patienten beendeten 160 Patienten die Behandlungsphase. Teriflunomid reduzierte die Anzahl von

neuen und persistierenden KM-aufnehmenden Läsionen und T2-Läsionen signifikant um 60 Prozent.

Nebenwirkungen

Die Tolerabilität ist allgemein gut. Wie bei den anderen neuen oralen Substanzen gab es auch bei Teriflunomid dosisabhängige Nebenwirkungen. Folgende unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten in der Verumgruppe signifikant häufiger auf: Nasopharyngitis, Alopezia, Übelkeit, Leberwert-erhöhungen, Parästhesien, Durchfall, Gelenkschmerzen und Neutropenie. Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten bei zirka 12 Prozent der Patienten auf, einschliesslich Leberfunktionsstörungen und Neutropenie. Im Tierversuch ist Leflunomid teratogen, daher ist strenge Kontrazeption nötig und bei Schwangerschaftswunsch eine Auswaschung mit zum Beispiel Cholestyramin.

Aussichten

Im September 2004 begann die erste Teriflunomid-Phase-III-Studie in 115 Zentren und 20 Ländern (n = 1080). Die Rekrutierung wurde Ende 2007 abgeschlossen, mit ersten Ergebnissen ist 2010 zu rechnen. Daneben laufen Studien bei klinisch isoliertem Syndrom und einer Kombinationstherapie aus Teriflunomid und Glatirameracetat beziehungsweise Interferon-beta.

Bewertung

Das Sicherheitsprofil von Teriflunomid scheint relativ günstig, und die Verträglichkeit ist im Allgemeinen gut. Bei Wirksamkeitsnachweis in der Phase III könnte Teriflunomid die Basistherapie erweitern, gegebenenfalls sogar in der Kombinationstherapie. Problematisch ist die lange Halbwertszeit insbesondere bei Kinderwunsch.

Laquinimod

Wirkmechanismus

Laquinimod (N-ethyl-N-phenyl-5-chloro-1,2-dihydro-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-3-quinoline-carboxamide; Hersteller: TEVA) ist eine Weiterentwicklung

des Wirkstoffes Linomid, das bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen einschliesslich MS wirksam war. Die Phase-II- und -III-Studien bei MS waren vielversprechend. Linomid konnte die Zahl aktiver MRI-Läsionen signifikant reduzieren. Die Phase-III-Studie von Linomid musste aber aufgrund überzufällig häufig auftretender Serositiden und Myokardinfarkte in der Verumgruppe abgebrochen werden (16). Mit der Weiterentwicklung Laquinimod sind nicht nur Hoffnungen auf bessere Verträglichkeit, sondern auch auf bessere Wirksamkeit verknüpft. Im Tiermodell ist Laquinimod deutlich wirksamer als seine Vorläufersubstanz Linomid. Laquinimod wirkt immunmodulatorisch, indem es das Gleichgewicht der Zytokine in Richtung T-Helferzell-2-Antwort lenkt.

Wirksamkeit

Polman et al. (17) untersuchten Laquinimod in zwei verschiedenen Dosierungen (0,1 und 0,3 mg/Tag) in einer 24-wöchigen multizentrischen, doppelblinden, plazebokontrollierten, randomisierten Studie bei 180 Patienten mit schubförmiger und sekundär chronisch progredienter MS. Laquinimod in einer Dosierung von 0,3 mg/Tag konnte die mittlere kumulative Anzahl von aktiven MRI-Läsionen um 44 Prozent reduzieren.

Diese Untersuchungsergebnisse konnten in einer zweiten Phase-II-Studie von Comi und Mitarbeitern mit 306 MS-Patienten nicht bestätigt werden (18). Nicht die 0,3-mg/Tag-Dosis, sondern nur die 0,6-mg/Tag-Dosis konnte in dieser doppelblind plazebokontrollierten, multizentrischen Studie die angepasste kumulative Anzahl von KM-aufnehmenden Läsionen um zirka 40 Prozent signifikant senken. Interessanterweise konnte auch die kumulative Anzahl von neuen T1-hypointensen Läsionen, die als objektive Marker für axonalen Verlust gelten, um zirka 50 Prozent signifikant reduziert werden, was für einen neuroprotektiven Effekt der Substanz sprechen könnte.

Nebenwirkungen

Laquinimod wurde in den Phase-II-Studien gut vertragen. Unerwünschte Nebenwirkungen wie Entzündungen oder Gewebsinflammationen wurden nicht häufiger beobachtet als bei Placebo. Die häufigsten Nebenwirkungen von Laquinimod waren Husten, Dyspnoe, Herpes-zoster-Infektionen, Leberwerterhöhungen, Hyperfibrinogenämie sowie Einzelfälle von Harnwegsinfekten, Iritis, Tonsillitis und Brustkrebs.

1 Patient in der 0,6 mg/Tag-Laquinimod-Gruppe entwickelte in der Studie von Comi et al. mutmasslich auf dem Boden eines heterozygoten Faktor-V-Leidens einen thrombotischen Lebervenenverschluss im Sinne eines Budd-Chiari-Syndroms. Nach Unterbrechung der Studienmedikation und Antikoagulation erholte sich die Leberfunktion bei diesem Patienten komplett. Myokardinfarkte oder Serositiden wie bei der Vorgängersubstanz traten nicht auf.

Aussicht

Laquinimod wird derzeit in einer Phase-III-Studie getestet. Erste Ergebnisse sind 2010 zu erwarten.

Bewertung

Das Sicherheitsprofil von Laquinimod ist relativ günstig und die Verträglichkeit gut. Sollte die Wirksamkeit sich in der Phase III zeigen, wäre diese Substanz eine interessante Option in der Basistherapie.

Fumarsäureester

Wirkmechanismus

Fumarsäure ist ein oraler Immunmodulator, welcher bei Psoriasis, einer Hauterkrankung, die wie die MS T-Zell-vermittelt ist, zugelassen ist. Eine besser verträgliche Form (Fumarsäureester, BG00012; Hersteller: Biogen Idec) befindet sich derzeit in der klinischen Prüfung bei MS. Der Wirkmechanismus von BG00012 ist nicht endgültig geklärt. Fumarsäure scheint in den zellulären Abwehrmechanismus gegen oxidativen Stress einzugreifen, anti-inflammatorische und «neuro-

protektive» Eigenschaften im Tierexperiment zu haben.

Wirksamkeit

Erste Hinweise auf die Wirksamkeit bei MS lieferte eine kleine, offene Pilotstudie mit 10 MS-Patienten und schubförmigem Verlauf (19). In dieser Studie wurde noch das in Deutschland zugelassene Psoriasistherapeutikum Fumaderm® (besteht aus einem Gemisch aus Dimethylfumarat und Methylhydrogenfumarat) verwendet. Man konnte nach 18 Wochen Behandlung sowohl eine Schubratenreduktion als auch eine Reduktion des Volumens KM-aufnehmender Läsionen nachweisen.

Basierend auf den Ergebnissen dieser Pilotstudie untersuchten Kappos et al. die Wirksamkeit und Sicherheit von BG00012, welches nur Dimethylfumarsäureester enthält, in einer doppelblinden, randomisierten, plazebokontrollierten Phase-II-Studie bei 257 Patienten mit schubförmig verlaufender MS (20). Diese Weiterentwicklung des Präparats sollte in erster Linie die Verträglichkeit der Substanz verbessern. Die Patienten erhielten entweder Placebo oder 120, 360 oder 720 mg/Tag BG00012 für 24 Wochen. Am Ende der Studie wiesen die Patienten aus der Verumgruppe mit der höchsten Dosis von BG00012 (720 mg/Tag) 69 Prozent weniger KM-aufnehmende Läsionen und 48 Prozent weniger neue oder sich vergrössernde T2-Läsionen auf als die Patienten der Placebogruppe.

Nebenwirkungen

Ungefähr 15 Prozent aller Patienten der Hochdosis-Verumgruppe brachen die Phase-II-Studie ab. Die am häufigsten beklagten Nebenwirkungen waren anfallsartige Rötungen des Gesichtes (Flush) und gastrointestinale Beschwerden. Die Infektionsraten zwischen Placebogruppe und den Verumgruppen unterschieden sich nicht signifikant.

Ausblick

Zurzeit laufen zwei grosse Phase-III-Studien (DEFINE und CONFIRM) mit

jeweils mehr als 1000 Patienten. Die Rekrutierung wird Anfang 2009 beendet, Ergebnisse werden etwa 2011 vorliegen.

Bewertung

Das Sicherheitsprofil von BG00012 ist günstig und die Verträglichkeit bis auf gelegentlich therapielimitierende gastrointestinale Nebenwirkungen gut. Sollte die Phase-III-Studie die Wirksamkeit der Substanz bestätigen, wäre BG00012 eine interessante Option in der Basistherapie und würde sich gegebenenfalls auch zur Kombinationstherapie eignen.

Firategrast

Wirkmechanismus

Firategrast ist eine gegen Alpha4-Integrin gerichtete, oral verfügbare neue Substanz. Es hat damit den gleichen Angriffspunkt wie der i.v. monoklonale Antikörper Natalizumab (Tysabri®). Die Blockade von Alpha4-Integrin hemmt die Einwanderung von Leukozyten in das ZNS und kann so die Inflammation abschwächen. Anders als Natalizumab ist Firategrast ein «small molecule» mit kurzer Halbwertszeit, was möglicherweise hinsichtlich Nebenwirkungen (opportunistische Infektionen) günstig ist.

Wirksamkeit

Die TIME-Studie ist eine Phase-II-Studie zur Prüfung der Wirksamkeit von Firategrast bei MS. Die Studie dauert 6 Monate und schliesst eine Nachbeobachtungsphase von weiteren 6 Monaten ein. Erste Ergebnisse sind erst 2010 zu erwarten.

Schlussfolgerungen

Neue, orale Substanzen können das Spektrum der Therapie der schubförmigen MS ergänzen und Probleme der partiellen Wirksamkeit und des parenteralen Applikationsmodus der gegenwärtigen Basistherapie möglicherweise immerhin teilweise lösen. Solange keine Daten der Zulassungsstudien vorliegen, ist eine endgültige Bewertung aber pure Spekulation. Einzig Fingolimod (FTY) hat in der

Phase-III-Vergleichsstudie gegen Interferon-beta 1a i.m. bereits angedeutet, welches Potenzial diese orale Therapie haben kann. Bereits jetzt wird deutlich, dass potentere Substanzen aber auch schwerwiegende Nebenwirkungen haben können, sodass sich die neue Generation der MS-Therapie nun in einem Spannungsfeld aus Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit sowie Patientenfreundlichkeit beweisen muss. ◆



Korrespondenzadresse:
Dr. med. Özgür Yaldizli
Kantonsspital St. Gallen
Klinik für Neurologie
Rorschacherstrasse 95
9007 St. Gallen

Die Publikation entstand ohne Sponsoring oder Einflussnahme durch die pharmazeutische Industrie.

Literatur:

1. WHO. Adherence to Long-term Therapies: Evidence for Action. World Health Organisation 2003.
2. Beutler E. Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine). *Lancet* 1992; 340: 952-6.
3. Beutler E, Sipe JC, Romine JS et al.: The treatment of chronic progressive multiple sclerosis with cladribine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 1716-20.
4. Romine JS, Sipe JC, Koziol JA et al.: A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of cladribine in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Proc Assoc Am Physicians* 1999; 111: 35-44.
5. Rice GP, Filippi M and Comi G. Cladribine and progressive MS: clinical and MRI outcomes of a multicenter controlled trial. *Cladribine MRI Study Group. Neurology* 2000; 54: 1145-1155.
6. Fujita T, Inoue K, Yamamoto S et al.: Fungal metabolites. Part 12. Potent immunosuppressant, 14-deoxomyriocin, [(2S,3R,4R)-E]-2-amino-3,4-dihydroxy-2-hydroxymethyl-6-enoic acid and structure-activity relationships of myriocin derivatives. *J Antibiot (Tokyo)* 1994; 47: 216-224.
7. Billich A, Bornancin F, Devay P et al.: Phosphorylation of the immunomodulatory drug FTY720 by sphingosine kinases. *J Biol Chem* 2003; 278: 47408-47415.
8. Pinschewer DD, Ochsenbein AF, Odermatt B et al.: FTY720 immunosuppression impairs effector T cell peripheral homing without affecting induction, expansion, and memory. *J Immunol* 2000; 164: 5761-5770.
9. Webb M, Tham CS, Lin FF et al.: Sphingosine 1-phosphate receptor agonists attenuate relapsing-remitting experimental autoimmune encephalitis in SJL mice. *J Neuroimmunol* 2004; 153: 108-121.
10. Fujino M, Funeshima N, Kitazawa Y et al.: Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis in Lewis rats by FTY720 treatment. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 305: 70-77.
11. Brinkmann V, Davis MD, Heise CE et al.: The immune modulator FTY720 targets sphingosine 1-phosphate receptors. *J Biol Chem* 2002; 277: 21453-21457.
12. Kappos L, Antel J, Comi G et al.: Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 355: 1124-1140.
13. O'Connor P, Comi G, Montalban X et al.: Oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis: two-year results of a phase II extension study. *Neurology* 2009; 72: 73-79.
14. Budde K, Schutz M, Glander P et al.: FTY720 (fingolimod) in renal transplantation. *Clin Transplant* 2006; 20 Suppl 17: 17-24.
15. O'Connor PW, 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.
16. Tan IL, Lycklama a Nijeholt GJ, Polman CH et al.: Linomide in the treatment of multiple sclerosis: MRI results from prematurely terminated phase-III trials. *Mult Scler* 2000; 6: 99-104.
17. Polman C, Barkhof F, Sandberg-Wollheim M et al.: Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS. *Neurology* 2005; 64: 987-991.
18. 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: 2085-2092.
19. Schimrigk S, Brune N, Hellwig K et al.: Oral fumaric acid esters for the treatment of active multiple sclerosis: an open-label, baseline-controlled pilot study. *Eur J Neurol* 2006; 13: 604-610.
20. Kappos L, Gold R, Miller DH et al.: 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: 1463-7142.