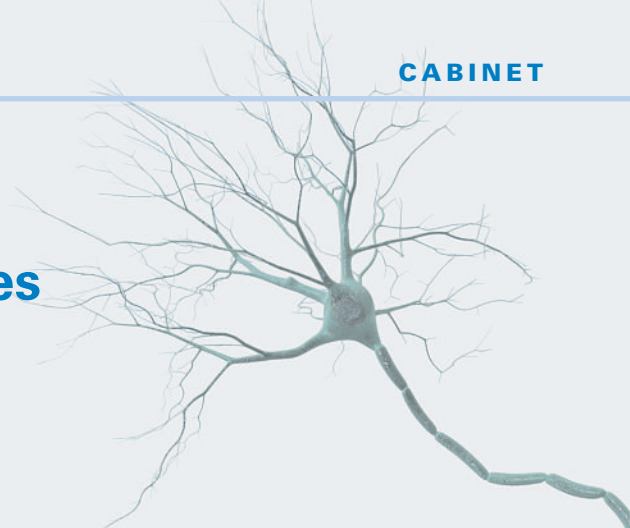


# Traitement de la sclérose en plaques

## 2<sup>e</sup> partie: Les nouvelles perspectives thérapeutiques<sup>1</sup>

Matthias Mehling, Ludwig Kappos

Neurologische Klinik und Poliklinik und Departement Biomedizin, Universitätsspital, Basel



### Quintessence

- La sclérose en plaques (SEP) est caractérisée par des processus inflammatoires auto-immuns chroniques se déroulant dans le système nerveux central. Les lymphocytes T et d'autres cellules immunitaires jouent un rôle dans ces processus qui entraînent une démyélinisation et une destruction des axones.
- La meilleure compréhension des processus pathogéniques immunologiques cellulaires et moléculaires a permis ces dernières années de développer et tester dans le cadre d'essais cliniques de nouvelles thérapies en complément du traitement de fond classique.
- Toute une série de substances immunomodulatrices, telles que le FTY720, l'acide fumarique, le tériflunomide, le laquinimode, la cladribine, le rituximab, l'alemtuzumab et le daclizumab, a été testée dans des essais cliniques de phase III.
- Outre ces substances à action anti-inflammatoires, quelques premières approches thérapeutiques neuroprotectrices, dirigées contre les processus neurodégénératifs propres à la SEP, se trouvent actuellement en test dans le cadre d'essais de phase I et II. Il se pourrait que des stratégies visant une remyélinisation complètent prochainement cet arsenal thérapeutique.

On peut également observer dans la sclérose en plaques, indépendamment des processus inflammatoires démyélinisants, des lésions directes des axones dès les premiers stades de la maladie (fig. 1H [1]). Les lésions et les pertes axonales déterminent la progression du handicap. Les processus neurodégénératifs inflammatoires et non inflammatoires contribuent grandement à l'atrophie cérébrale que l'on observe souvent dans la SEP.

### Nouveaux traitements immunomodulateurs

Les observations esquissées ci-dessus au sujet de la pathogenèse de la SEP ont servi au cours des dernières années de base pour le développement de nouvelles substances actuellement en phase d'expérimentation clinique ou qui ont été très récemment enregistrés en Suisse dans le traitement de la SEP.

#### Substances en phase III

Le FTY720 (*Fingolimod*) fait partie d'une nouvelle classe d'immunomodulateurs oraux. Il s'agit d'un agoniste de la sphingosine, qui se lie en tant que tel aux récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (S1P), notamment exprimés sur les lymphocytes T. La liaison du FTY720 sur la S1P empêche les lymphocytes T activés dans les OLS de passer dans la circulation sanguine (fig. 1B). Après des résultats prometteurs dans l'expérimentation animale, on a d'abord réalisé une étude «proof of concept» de phase II chez des patients atteints de SEP récurrente-rémittente et secondairement progressive avec superposition de pous-



Matthias Mehling

### Pathogenèse de la sclérose en plaques

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique inflammatoire et démyélinisante du système nerveux central (SNC). Les foyers inflammatoires de la SEP sont caractérisés par un trouble de la barrière hémato-encéphalique et le développement d'infiltrats inflammatoires. On pense que des cellules T autoréactives spécifiques du SNC sont activées dans des organes lymphoïdes secondaires (OLS) par des cellules présentatrices de l'antigène (APC) spécialisées (fig. 1A [1]). Une fois qu'elles ont quitté les OLS et passé dans la circulation sanguine périphérique, les cellules T activées (fig. 1B [1]) peuvent adhérer à des cellules endothéliales de la barrière hémato-encéphalique et migrer dans le SNC (fig. 1C [1]). Après leur migration à travers la barrière hémato-encéphalique, elles sont une nouvelle fois activées (peut-être dans la matrice sous-endothéliale) par des APC locales (fig. 1D [1]) et passent dans le parenchyme. La réactivation des cellules T entraîne la libération de cytokines inflammatoires, une nouvelle activation d'APC locales et de cellules de la microglie, une dysfonction de la barrière hémato-encéphalique, un recrutement et une activation d'autres cellules inflammatoires, notamment des macrophages (fig. 1E, F [1]), au siège de l'inflammation. On trouve régulièrement dans les lésions des cellules B recrutant des cellules T dans le parenchyme cérébral, soit directement, soit par l'intermédiaire d'immunoglobulines sécrétées (fig. 1G [1]).

Ludwig Kappos et le Centre hospitalier universitaire de Bâle ont bénéficié d'un soutien financier pour la recherche de la part de sociétés pharmaceutiques qui développent et commercialisent des médicaments contre la sclérose en plaques. Matthias Mehling déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt dans le cadre de cet article.

#### Abréviations

ADN	Acide désoxyribonucléique
APC	Cellules présentatrices de l'antigène
CIS	Syndrome cliniquement isolé (Clinically Isolated Syndrome)
EAE	Encéphalomyélite auto-immune expérimentale
GA	Acétate de glatiramer
IFN-β	Interféron-β
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LMP	Leucoencéphalopathie multifocale progressive
OLS	Organes lymphoïdes secondaires
S1P	Récepteur de la sphingosine-1-phosphate
SEP	Sclérose en plaques
SNC	Système nerveux central

1 La 1<sup>re</sup> partie intitulée «Mise à jour à propos des médicaments enregistrés à l'heure actuelle dans cette indication» a été publiée dans le numéro 37 du 9.9.09 du Forum Médical Suisse. Consultez également le site [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).

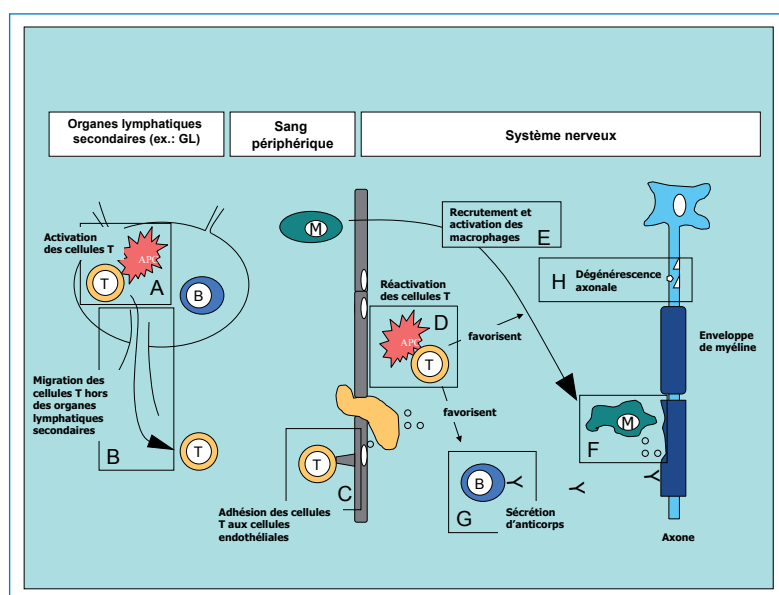


Figure 1

Représentation schématique de la conception actuelle de l'immunopathogénèse de la sclérose en plaques. Les lymphocytes T autoréactifs sont activés dans des organes lymphoïdes secondaires (OLS) par des cellules présentatrices de l'antigène (APC) spécialisées (A). Une fois activés, les lymphocytes T quittent les OLS (B), passent dans la circulation sanguine périphérique et atteignent les cellules endothéliales, puis traversent la barrière hémato-encéphalique. Ils s'y établissent avec l'aide d'intégrines (C) et entrent dans le parenchyme cérébral où ils sont probablement activés une nouvelle fois par des APC (D). Dans leur état réactivé, ils sont en mesure de recruter dans le parenchyme (E, G) d'autres cellules immunitaires, telles que des macrophages ou des cellules B, qui contribueront aux lésions de la couche de myéline dans les foyers de SEP par la libération de médiateurs de l'inflammation ou par la sécrétion d'anticorps (F). On observe par ailleurs des lésions et des destructions d'axones et de cellules nerveuses consécutives ou non à l'inflammation (H), ce qui explique les handicaps progressifs au fur et à mesure de l'évolution de la maladie

sées [2]. 281 patients avec SEP ont été inclus et ont reçu soit 1,25 mg, soit 5 mg de FTY720, soit un placebo. Les chercheurs ont trouvé moins de nouveaux foyers inflammatoires fixant le produit de contraste à l'IRM chez les patients sous FTY720 et, au niveau des endpoints cliniques, une amélioration significative du «nombre de poussées par année» et du «délai avant la survenue d'une nouvelle poussée». A l'issue des six premiers mois de traitement, les patients sous placebo ont été randomisés dans l'une des deux doses de FTY720. Après ce changement thérapeutique, on a également constaté chez ces patients une diminution du nombre de lésions fixant le produit de contraste et du taux de poussées par année. Parmi les effets indésirables, on a noté des bradycardies passagères et une légère augmentation de la tension artérielle qui ne s'est cependant pas péjorée sur la durée du traitement, ainsi qu'une légère augmentation du nombre d'infections des voies respiratoires supérieures. Dans l'extension en protocole ouvert de cette étude, la diminution de l'activité clinique de la maladie et de l'activité inflammatoire à l'IRM a persisté durant les 48 mois qui se sont écoulés depuis son début [3]. Suite aux résultats encourageants obtenus lors de cette étude de phase II, trois essais de phase III ont été lancés, dont deux versus placebo sur deux ans et un essai comparatif versus interféron- $\beta$ -1a (Avonex<sup>®</sup>) sur un an. Les premiers résultats rendus publics de l'évaluation finale de l'essai comparatif ont démontré une supériorité nette du FTY720 sur l'IFN- $\beta$ -1a en termes de réduction de la fréquence des poussées. Une autre étude sur trois ans avec le FTY720 teste les effets de ce dernier

dans la forme primaires progressive, qui n'était jusqu'ici pas accessible à un traitement ciblé sur la pathogénie.

L'acide fumarique (BG-00012, Biogen-IDEC) est un nouveau médicament par voie orale à une prise par jour, qui est utilisé depuis de nombreuses années dans le traitement du psoriasis. On pense que cette substance pourrait avoir des effets aussi bien anti-inflammatoires que neuroprotecteurs.

Un essai de phase II sur l'efficacité et la tolérance de la substance dans la SEP récurrente-rémittente a porté sur 257 patients en Europe [4]. Ces patients ont reçu soit de l'acide fumarique à différents dosages, soit un placebo. Dans le groupe traité par la dose d'acide fumarique la plus élevée, on a observé une réduction de 69% du nombre moyen de nouveaux foyers inflammatoires à l'IRM versus placebo. Dans ce groupe de patients, l'importance des autres modifications constatées à l'IRM (foyers hyperdenses nouveaux ou nouvellement en progression en T2 et nouveaux foyers hypo-intenses en T1) avait significativement diminué de 48% et de 51% respectivement versus les valeurs à l'entrée dans l'étude et versus placebo. La fréquence des poussées a également diminué de 32% dans ce groupe, mais cette réduction n'était pas significative versus placebo. Les bouffées de chaleur et les troubles gastriques ont été rapportés plus fréquemment chez les patients sous acide fumarique que chez ceux sous placebo. Deux autres études de phase III réalisées à l'échelle mondiale vont tester dès cette année la sécurité et l'efficacité de l'acide fumarique dans la SEP récurrente-rémittente.

Le tériflunomide est également un immunomodulateur oral. Il inhibe la croissance des cellules à divisions rapides, telles que les lymphocytes T. Une étude en double aveugle, contrôlée par placebo, avec 159 patients atteints de SEP récurrente-rémittente et 22 avec SEP secondairement progressive a testé la tolérance et l'efficacité du tériflunomide (7 mg ou 14 mg). Une réduction significative de 61% du nombre de lésions actives à l'IRM a été rapportée durant la période d'observation de 36 semaines. Le nombre de poussées était réduit (de manière non significative) chez les patients sous 14 mg de tériflunomide par jour; le nombre de patients chez qui les troubles ont progressé a significativement diminué [5]. Les résultats positifs de cet essai de phase II ont eu pour conséquence la poursuite des analyses de cette substance dans le cadre d'un essai de phase III, qui inclut d'ailleurs aussi des patients suisses.

Le laquinimode (ABR-215062, SAIK-MS) est un nouvel immunomodulateur du groupe des quinolones. Dans le modèle animal de l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE), on a trouvé une diminution de la migration des leucocytes dans le SNC et de la libération de cytokines pro-inflammatoires.

Le laquinimode (0,3 mg/j) ayant été bien toléré dans le cadre d'un essai de phase II de 24 semaines chez des patients avec SEP récurrente-rémittente dont le nombre de lésions inflammatoires actives avait diminué, un essai de phase IIb a été mis sur pied. 306 patients avec SEP récurrente-rémittente ont été suivis sur 36 semaines au cours de cette étude en double aveugle, contrôlée par placebo [6]. Les patients qui avaient reçu la dose la plus élevée (laquinimode 0,6 mg/j) ont bénéficié d'une réduction de 40,4% de l'endpoint primaire (nombre cumulé des lésions fixant le

produit de contraste à l'IRM aux semaines 24, 28, 32 et 36 après le début du traitement) par rapport à ceux du groupe placebo (placebo: 4,2; dose supérieure de laquinimode de 0,6 mg/j: 2,6;  $p = 0,0048$ ). Une diminution de 44% du nombre cumulé de lésions hyperintenses en T2 et de 51% du nombre de lésions hypo-intenses en T1 a été observée, de même qu'une réduction du taux de poussées par an de 0,77 dans le groupe placebo à 0,52 chez les patients sous laquinimode 0,6 mg/j (non significative). Le traitement était bien toléré, exception faite d'une élévation dose-dépendante passagère des transaminases.

La *cladribine* (2-chlorodésoxyadénosine [2-CdA]) est un analogue des purines, qui provoque la mort cellulaire par une atteinte de l'acide désoxyribonucléique (ADN). Une étude en double aveugle, contrôlée par placebo avec la cladribine 0,07 mg/kg/jour sur cinq jours toutes les 4 semaines a inclus 159 patients avec SEP évolutive. Il n'y avait pas de différence sur le plan des handicaps entre les groupes de traitements après les 12 mois d'observation. Un effet significatif sur le nombre de foyers inflammatoires a en revanche été documenté, si bien que la cladribine a été testée dans la SEP récurrente-rémittente. Suite à ces résultats, un essai de phase III est actuellement en cours pour poursuivre l'examen de la sécurité et l'efficacité de la cladribine par voie orale chez les patients avec SEP récurrente-rémittente.

Le *rituximab* (*Rituxan*<sup>®</sup>, *Mabthera*<sup>®</sup>) est un anticorps monoclonal humanisé contre la protéine de surface CD20, exprimée sur les cellules B et les cellules pré-B, mais pas sur les cellules myéloïdes ni les plasmocytes. La liaison du rituximab sur le CD20 a un effet cytotoxique sur la cellule considérée et induit une réduction des cellules exprimant le CD20. Cette substance est déjà enregistrée depuis plusieurs années dans le traitement des lymphomes non-hodgkiniens. Un essai de phase II avec 104 patients atteints d'une SEP récurrente-rémittente a mis en évidence à l'issue de la période d'observation de 24 semaines une réduction significative des lésions fixant le produit de contraste et une proportion significativement plus élevée de patients sans poussées [8]. Aucune augmentation des infections graves n'a été rapportée chez les patients sous rituximab. De futures études vont désormais examiner l'efficacité et la tolérance du successeur ocrélizumab sur des périodes plus longues.

L'*alemtuzumab* (*MabCampath*<sup>®</sup>) est un anticorps monoclonal humanisé contre la molécule de surface CD52, exprimée sur les cellules T et B, sur les monocytes et sur les macrophages. Il induit dans les cellules correspondantes une mort cellulaire programmée avec secondairement une lymphopénie. Cette substance est enregistrée dans le traitement de seconde ligne de la leucémie lymphatique chronique des cellules B.

Un essai de phase II a comparé l'alemtuzumab à l'interféron- $\beta$ -1a (Rebif<sup>®</sup>) à raison de 44 mg par voie sous-cutanée trois fois par semaine chez des patients avec SEP récurrente-rémittente jamais traitée et dont les premiers signes remontent à trois ans au maximum. Le degré de handicap des patients sous alemtuzumab s'est amélioré à 36 mois, alors qu'il s'est péjoré chez les patients sous interféron- $\beta$ -1a. L'alemtuzumab était également plus efficace en termes d'activité inflammatoire à l'IRM et de fréquence des poussées [9]. L'administration de l'alemtuzumab a dû être interrompue après un an en raison de la survenue chez trois patients

traités par la substance d'un purpura thrombopénique idiopathique. Après plusieurs études sur la sécurité, deux essais comparatifs de phase III avec l'alemtuzumab versus interféron- $\beta$ -1a (Rebif<sup>®</sup>) à raison de 3 fois 44 mg par semaine par voie sous-cutanée sont actuellement en cours chez des patients avec SEP récurrente-rémittente. La première étude inclut des patients encore jamais traités. L'alemtuzumab est donné cinq jours consécutifs par semaine à raison de 20 mg par jour; après un an, passage à trois doses hebdomadaires de 20 mg d'alemtuzumab par voie intraveineuse lors de 3 jours consécutifs. La deuxième étude porte sur des patients dont la maladie est restée active malgré un traitement par l'un des immunomodulateurs approuvés.

Le *daclizumab* (*Zenapax*<sup>®</sup>) est un anticorps humanisé dirigé contre le récepteur de l'interleukine-2, exprimé à la surface des lymphocytes T et B et qui produit des effets activateurs et prolifératifs. Un essai de phase II, contrôlé par placebo, avec deux dosages différents de daclizumab (12  $\times$  2 mg/kg s.c. toutes les 2 semaines; 6  $\times$  1 mg/kg s.c. toutes les 4 semaines) chez 230 patients avec SEP récurrente-rémittente sous interféron- $\beta$ , a montré à l'issue de la période d'observation de 48 semaines une réduction significative de 72% versus placebo des nouvelles lésions fixant le produit de contraste chez les patients recevant les doses élevées [10]. Le nombre de nouvelles lésions prenant le produit de contraste était réduit de 25% dans le groupe recevant la dose la plus faible versus placebo (non significatif). La fréquence des infections était identique dans tous les groupes. Les irritations cutanées étaient plus fréquentes chez les patients sous daclizumab et deux patients ont développé une lymphadénopathie généralisée, qui a spontanément régressé après l'arrêt du traitement. L'efficacité et la sécurité du daclizumab feront l'objet d'autres études de phase III.

## La neuroprotection, une nouvelle approche thérapeutique

Les substances évoquées ci-dessus peuvent parfois avoir toute une série d'effets biologiques, mais développent essentiellement une activité anti-inflammatoire et immunomodulatrice. Outre l'inflammation, on peut aussi observer déjà à un stade très précoce des lésions du SNC, des atteintes et même la disparition de cellules nerveuses et d'axones. On essaie avec la stratégie à visée neuroprotectrice de protéger les neurones et les cellules gliales contre les agressions aussi

bien endogènes qu'exogènes, quelle que soit leur origine. L'enveloppe de myéline assure non seulement une transmission plus rapide des potentiels d'action, mais remplit également des fonctions trophiques et protectrices. La destruction cumulée d'axones est corrélée au degré des atteintes et on peut observer dans les lésions anciennes jusqu'à 80% de pertes des axones qui étaient présents à l'origine. Ces processus neurodégé-

neratifs contribuent très probablement à l'atrophie cérébrale souvent associée à la SEP. Nous allons décrire brièvement ci-dessous quelques substances neuroprotectrices qui se trouvent d'ores et déjà en phase d'expérimentation clinique dans la SEP.

La *lamotrigine* a des propriétés GABAergiques, mais produit également un effet bloquant sur les canaux sodiques. On utilise depuis longtemps déjà la lamotrigine chez les patients

On essaie avec la stratégie à visée neuroprotectrice de protéger les neurones et les cellules gliales contre les agressions aussi bien endogènes qu'exogènes, quelle que soit leur origine



atteints de SEP pour traiter les douleurs neuropathiques et les poussées touchant le tronc cérébral. Concernant un éventuel effet neuroprotecteur, il faudra encore attendre pour savoir si les premiers résultats obtenus durant l'expérimentation animale se confirmeront dans la première étude contrôlée par placebo qui est actuellement menée en Grande-Bretagne chez des patients avec SEP secondairement progressive. La même remarque est valable pour le riluzol, qui est enregistré comme substance neuroprotectrice dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique. Il inhibe la libération du glutamate. On trouve dans les lésions des signes indiquant un trouble de la régulation de l'homéostasie du glutamate. Dans la SEP, le riluzol a été testé chez 16 patients atteints d'une forme primairement progressive. Il en est ressorti une diminution du taux d'atrophie cérébrale et une réduction du nombre de lésions en T1.

L'*acide fumarique* (cf. ci-dessus) a des effets anti-inflammatoires, mais aussi neuroprotecteurs. Ce médicament induit des enzymes anti-inflammatoires dans les neurones, ce qui inhibe la formation des radicaux libres et réduit le stress oxydatif auquel sont exposées les cellules gliales et neuronales.

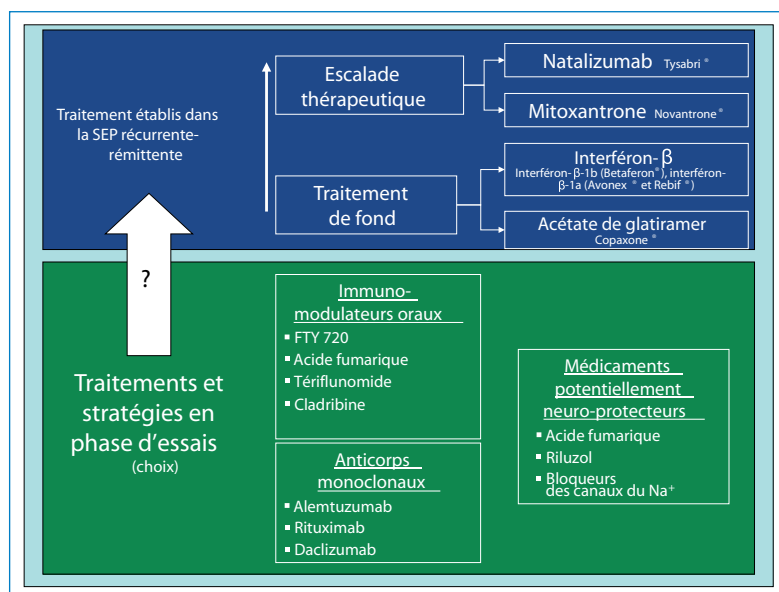
Le *FTY720* pourrait également avoir des effets neuroprotecteurs directs ou même induire une régénération des cellules du SNC qui sont pratiquement toutes porteuses de récepteurs S1P.

## Le futur: la remyélinisation

Les processus inflammatoires et dégénératifs dans les lésions de la SEP s'accompagnent en parallèle, à tous les stades de la maladie, d'une régénération et dans une certaine mesure aussi d'une remyélinisation [11]. Même si cette remyélinisation est incomplète, elle indique tout de même que des mécanismes réparateurs endogènes peuvent contribuer à limiter les destructions tissulaires. Ceci est d'autant plus important dans la SEP que les axones sont probablement en grande partie encore intacts au stade d'inflammation locale, du moins à son début, et qu'ils pourraient ainsi servir de structures de guidage pour la remyélinisation. Il se dégage donc de ceci une piste pour le développement de stratégies thérapeutiques visant une remyélinisation.

## Commentaire

La compréhension de l'immunopathogénèse de la SEP a conduit au développement de toute une série de nouvelles approches thérapeutiques au cours des dernières années. Après les substances éprouvées dans le traitement de fond (préparations d'interférons et acétate de glatiramer) et dans l'optique de l'escalade thérapeutique (natalizumab et mitoxantrone), l'arsenal thérapeutique pourrait s'enrichir ces prochaines années de substances par voie orale, telles que le FTY720, l'acide fumarique, le tériflunomide, le laquinimod et la cladribine, ainsi que des anticorps monoclonaux alemtuzumab, rituximab et daclizumab, si ces derniers s'avèrent sûrs et efficaces dans les essais cliniques de phase III actuellement en cours (fig. 2). Au-delà de ces médicaments immunomodulateurs, des stratégies visant une neuroprotection, une neurorégénération et une remyélinisation continueront à faire l'objet d'études pour certaines encore expérimentales et pour d'autres déjà cliniques. Les études futures montreront dans quelle mesure ces nouvelles connaissances sur la pathogénèse de la SEP pourront être utilisées pour le développement de nouvelles approches thérapeutiques (fig. 2).



**Figure 2**

Médicaments disponibles aujourd'hui en Suisse pour le traitement de fond de la SEP récurrente-rémittente et pour l'escalade thérapeutique dans la sclérose en plaques récurrente-rémittente rapidement progressive et nouvelles approches thérapeutiques en cours d'expérimentation clinique susceptibles de compléter les traitements déjà approuvés en cas de résultats positifs dans les essais en cours.

### Correspondance:

Prof. Ludwig Kappos  
Neurologische Klinik und Poliklinik  
Universitätsspital Basel  
Petersgraben 4  
CH-4031 Basel  
[kapposl@uhbs.ch](mailto:kapposl@uhbs.ch)

### Références recommandées

- Kappos L, et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;355(11):1124–40.
- Kappos L, 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(9648):1463–72.
- Comi G, Pulizzi A, Rovaris M, Abramsky O, Arbuzo T, Boiko A, et al. LAQ/5062 Study Group. 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.

- O'Connor P, Comi G, Montalban X, Antel J, Radue EW, de Vera A, Pohlmann H, Kappos L. FTY720 D2201 Study Group. Oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis: two-year results of a phase II extension study. *Neurology.* 2009;72:73–9.

Une liste complète numérotée des références peut être trouvée à l'adresse [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch)

## Therapie der Multiplen Sklerose, Teil 2: Ausblick auf mögliche zukünftige Therapieansätze /

### Traitement de la sclérose en plaques, 2<sup>e</sup> partie: Les nouvelles perspectives thérapeutiques

#### Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 Trapp BD, et al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 1998;338(5):278–85.
- 2 Kappos L, et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;355(11):1124–40.
- 3 Kappos L, et al. Oral fingolimod (FTY720) in patients with relapsing multiple sclerosis: 3-year results from a phase II study extension. *Multiple Sclerosis.* 2008;14(S29):50.
- 4 Kappos L, 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(9648):1463–72.
- 5 O'Connor PW, et al. A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology.* 2006;66(6):894–900.
- 6 Comi G, Pulizzi A, Rovaris M, Abramsky O, Arbizu T, Boiko A, et al. LAQ/5062 Study Group. 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
- 7 Sipe JC, et al. Cladribine in treatment of chronic progressive multiple sclerosis. *Lancet.* 1994;344(8914):9–13.
- 8 Hauser SL, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2008;358(7):676–88.
- 9 Coles AJ, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2008;359(17):1786–801.
- 10 Montalban X, et al. Preliminary CHOICE results: a phase 2, randomised, placebocontrolled multicentre study of subcutaneous daclizumab in patients with active, relapsing forms of multiple sclerosis on interferon beta. *Multiple Sclerosis.* 2007;13(S1).
- 11 Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis – the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med.* 2006;354(9):942–55.
- 12 Schwab ME. Nogo and axon regeneration. *Curr Opin Neurobiol.* 2004;14(1):118–24.

Weitere Literaturangaben bei den Verfassern erhältlich.