

J. Klatt¹ · H.-P. Hartung² · R. Hohlfeld³

¹ Novartis Pharma GmbH Nürnberg

² Neurologische Klinik, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

³ Institut für Klinische Neuroimmunologie, Klinikum der LMU München, Großhadern, München

FTY720 (Fingolimod) als neue Therapiemöglichkeit der Multiplen Sklerose

Alle derzeit für die Therapie der Multiplen Sklerose zugelassenen Medikamente werden entweder subkutan (Avonex®, Betaferon®, Rebif®) bzw. intravenös (Tysabri®, Mitoxantron) verabreicht [45]. Aus verschiedenen Gründen (z. B. Compliance und Convenience) wäre eine orale Applikationsweise vorzuziehen. Allerdings verliefen Studien wie z. B. mit orem Interferon β und auch Glatiramerazetat negativ [13, 49]. Natalizumab kann als monoklonaler, gegen α -4-Integrin gerichteter Antikörper ebenfalls aus pharmakologischen Gründen nicht oral verabreicht werden [54]; allerdings befinden sich kleinmolekulare orale α -4-Integrin-Antagonisten bereits in frühen Stadien der klinischen Entwicklung [71].

Neben den genannten, parenteral anzuwendenden Therapien gibt es viel versprechende Studienergebnisse mit neuen, oral verabreichbaren immunmodulierenden Substanzen. Hierzu zählen u. a. Fumarat (BG-12), das derzeit in Phase-III-Studien geprüft wird (DEFINE- und CONFIRM-Studie), Cladribin, das sich ebenfalls im Prüf Stadium Phase III befindet (CLARITY-Studie), sowie Teriflunomid, welches zz. in der TEMSO-Studie in der Phase III untersucht wird.

Eine weitere sehr viel versprechende, oral anwendbare immunmodulierende Substanz ist das FTY720 (Fingolimod). Diese Substanz zeigte in einer kürzlich publizierten Phase-II-Studie eindrucksvolle positive Ergebnisse mit deutlicher Reduktion von Kernspinaktivität (primärer

Endpunkt) und klinischer Aktivität (sekundäre Endpunkte) [27].

In der vorliegenden aktuellen Übersicht skizzieren wir zunächst den innovativen Wirkmechanismus von FTY720, diskutieren anschließend die bisher vorliegenden klinischen Ergebnisse und gehen schließlich auf die beiden laufenden, auch in Deutschland durchgeführten, internationalen Phase-III-Therapiestudien mit FTY720 ein (FREEDOMS; Leiter der Klinischen Prüfung für Deutschland: R. Hohlfeld, München), und TRANSFORMS (Leiter der Klinischen Prüfung: H.-P. Hartung, Düsseldorf).

FTY720 – Grundlagen und Wirkmechanismus

FTY720 zeigt strukturelle Ähnlichkeiten zu Sphingosin, einem physiologisch im Körper vorkommenden Lysolipid (Abb. 1). Ursprünglich ist FTY720 eine chemische Modifikation der ebenfalls immunmodulatorischen Substanz Myricin, eines Metaboliten des Pilzes *Isaria Sinclairii*, welcher im Jahre 1972 isoliert und 1994 synthetisiert wurde [17].

FTY720 ist das erste therapeutisch genutzte Molekül, welches die Gruppe der Sphingosinphosphatrezeptoren beeinflusst [6]. Sphingosin-1-Phosphat (S1P) gehört zu den Lipidmediatoren und nimmt eine Vielzahl von Funktionen wahr [9, 55]. Der S1P-Rezeptor ist ein transmembranöser, G-Protein-gekoppelter Oberflächenrezeptor. Dieser wird auf verschiedenen Geweben in diversen Subtypen ex-

primiert und ist in eine Reihe von physiologischen Funktionen involviert. S1P₁₋₃-Rezeptoren sind weit verbreitet und werden auf verschiedenen Geweben exprimiert. S1P₄-Rezeptoren hingegen finden sich auf lymphoiden und hämatopoetischen Geweben, während die S1P₅-Rezeptoren vornehmlich im Zentralnervensystem lokalisiert sind.

Eine Übersicht über die verschiedenen Effekte der Subtypen findet sich in **Tab. 1**.

FTY720 wird in vivo rasch phosphoryliert [5]. Dieses geschieht durch die Sphingosinkinase 2 [76]. FTY720-Phosphat als die eigentlich aktive Wirksubstanz ist strukturell ein S1P-Rezeptor-Agonist an den S1P_{1,3,4,5}-Rezeptoren, einer Familie von G-Protein-gekoppelten transmembranösen Oberflächenrezeptoren.

Eine wesentliche Rolle spielt das S1P bei der systemischen Zirkulation von Lymphozyten. Grundlegende Arbeiten weisen darauf hin, dass der Austritt aus peripher lymphatischem Gewebe sowie aus dem Thy-

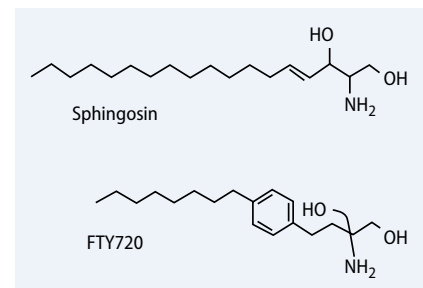


Abb. 1 ▲ Strukturformeln von FTY720 und Sphingosin

mus von Lymphozyten wesentlich durch S₁P vermittelt wird [36, 38]. Der Eintritt in das periphere lymphatische Gewebe hingegen scheint eher durch komplexe Interaktionen der Lymphozyten mit verschiedenen Chemokinen vermittelt zu sein [74].

Eine dauerhafte Stimulation mit FTY720 führt zu einer raschen Internalisierung des S₁P-Rezeptors [18, 38]. Dieser wird somit unempfindlich für die Stimulation durch S₁P, welche das Austrittssignal für den Lymphozyten aus dem Lymphknoten darstellt. Somit werden diese an dem Austritt gehindert und verbleiben im peripherem lymphatischem Gewebe [8] bzw. im Thymus [1]. Funktionell hingegen bleiben die Lymphozyten intakt. So werden die Aktivierung, Proliferation sowie die Effektorfunktionen von T- und B-Lymphozyten nicht durch FTY720 beeinträchtigt. Dieses ist von Relevanz, da nach Absetzen von FTY720 die Lymphozyten wieder rasch in der Zirkulation auftauchen [48], und unterscheidet FTY720 auch in diesem Punkt von klassischen Immunsuppressiva.

Unter einer Behandlung mit FTY720 verbleiben ungefähr 30% der T-Zellen im Blut. Der Abfall der systemischen Lymphozyten unter FTY720-Behandlung ist prinzipiell auf eine Reduktion der naiven T-Zellen sowie der zentralen Memory-T-Zellen zurückzuführen. Die langlebigen Effektor-T-Zellen hingegen befinden sich in nichtlymphatischem Gewebe und sind verantwortlich für die lokale Abwehr von Pathogenen [37, 57, 63]. Diese Zellen werden durch FTY720 nicht beeinträchtigt.

Des Weiteren werden auch die verschiedenen T-Zell-Subtypen unterschiedlich beeinflusst. Naive T-Zellen sowie zentrale Memory-T-Zellen exprimieren CD62L und CCR7, welche wesentlich an der Rezirkulation in lymphatisches Gewebe beteiligt sind. Die peripheren Memory-T-Zellen verfügen nicht über diese Rezeptoren und zirkulieren daher nicht durch das lymphatische Gewebe. Auch die Funktion der peripheren Memory-T-Zellen scheint erhalten zu bleiben [23].

Die Wirkung erstreckt sich nicht nur auf CD4⁺-T-Zellen, sondern bezieht auch CD8⁺-T-Zellen und B-Zellen in die Wirkung ein, die nach heutigen Erkenntnissen zunehmend für die Pathophysiologie der MS von Bedeutung sind [2, 15, 22].

Nervenarzt 2007 · 78:1200–1208 DOI 10.1007/s00115-007-2298-9
© Springer Medizin Verlag 2007

J. Klatt · H.-P. Hartung · R. Hohlfeld FTY720 (Fingolimod) als neue Therapiemöglichkeit der Multiplen Sklerose

Zusammenfassung

Sämtliche zurzeit für die Behandlung der Multiplen Sklerose zugelassenen Substanzen stehen nur in parenteraler Applikationsform zur Verfügung. Verschiedene orale Substanzen befinden sich in der klinischen Entwicklung. Eine dieser Substanzen, FTY720 (auch bekannt als Fingolimod), wird in dieser Übersicht näher beleuchtet. Es werden zunächst die biologischen Effekte von FTY720 dargestellt, im Anschluss folgen tierexperimentelle und klinische Daten. FTY720 als ein Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Agonist basiert auf einem innovativen Ansatz und greift an

verschiedenen Stellen in die pathogenetische Kaskade der Multiplen Sklerose ein. In einer bislang vorliegenden Phase-II-Studie zeigt FTY720 eine viel versprechende Wirksamkeit mit einer Schubreduktion von über 50% im Vergleich zu Placebo bei akzeptabler Verträglichkeit. Diese Ergebnisse sollen in zwei laufenden internationalen Phase-III-Studien bestätigt werden.

Schlüsselwörter

Multiple Sklerose · Sphingosin-1-Phosphat · FTY720 · Fingolimod · Orale Behandlung

FTY720 (Fingolimod) as a new therapeutic option for multiple sclerosis

Summary

All currently available therapeutic options for multiple sclerosis have to be administered parenterally. Several oral substances are currently in the late clinical development stage. One of them, FTY720 (also known as fingolimod) is highlighted in this review. The biological effects of FTY720 are presented as well as animal data and first clinical data from a phase II trial in multiple sclerosis patients. The effects of FTY720 are based on an innovative approach and apparently target several key elements in the pathogenesis of multiple

sclerosis. The first clinical data with FTY720 show very promising results, with a relapse reduction of over 50% compared to placebo and an acceptable safety profile. These results currently await confirmation in two international phase III studies which are recruiting patients worldwide.

Keywords

Multiple sclerosis · Oral treatment · FTY720 · Fingolimod · Sphingosine-1-phosphate

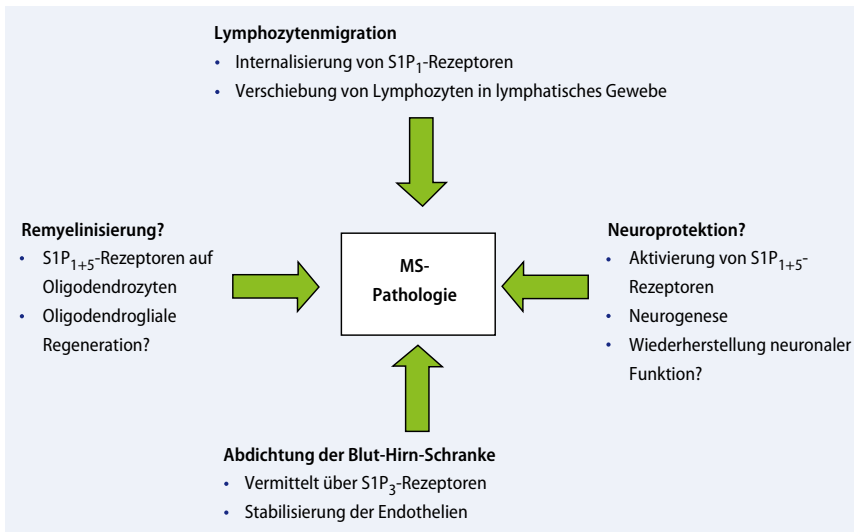


Abb. 2 ▲ Potenzielle S1P-spezifische multimodale Wirkmechanismen von FTY720 bei MS

Durch diesen Prozess und die systemische Lymphopenie reduziert sich die Anzahl der in der Pathogenese der MS wichtigen autoreaktiven aktivierten T-Zellen in der Zirkulation. Hierdurch können die entzündlichen Prozesse im ZNS verhindert werden. Da die Gesamtzahl der Lymphozyten im Blut nur ungefähr 2% des kompletten Lymphozytenpools des Körpers ausmacht, kommt es durch die Umleitung in peripheres lymphatisches Gewebe nicht zu klinisch relevanten Lymphknotenschwellungen.

Die Aktivität der regulatorischen T-Zellen scheint zudem erhalten zu bleiben bzw. sogar verstärkt zu werden. Auch diese Eigenschaft könnte zu den immunmodulatorischen Effekten des FTY720 beitragen [62]. Für die Lymphopenie sind neben der Austrittsblockade aus den Lymphknoten möglicherweise auch noch andere Mechanismen beteiligt. So konnte gezeigt werden, dass T-Zellen unter FTY720-Behandlung in Mäusen ins Knochenmark verschoben worden. Auch kommt es unter FTY720 wohl zu einer erhöhten Integrin-vermittelten Adhäsion von T-Zellen in den „high endothelial venules“ [19].

Ursprünglich wurde die Lymphopenie auf eine mögliche Apoptose zurückgeführt [21, 44, 67]. Es konnte aber gezeigt werden, dass FTY720 erst in hohen Dosierungen zu apoptotischen Effekten führt, die in vivo nicht erreicht werden und deshalb für den Wirkungsmechanismus keine Rolle zu spielen scheinen [5].

Der zeitliche Verlauf und das Ausmaß der Lymphopenie wurden nach einer Einmaldosis bei stabilen nierentransplantierten Patienten beschrieben [7] sowie im Verlauf über 56 Tage. Die Lymphopenie war nach Absetzen der Medikation reversibel [26].

Daneben scheinen aber auch andere Effekte zu der Wirkung auf die MS von Bedeutung zu sein. Neue Ergebnisse deuten darauf hin, dass FTY720 neben der Beeinflussung der Zirkulation von Lymphozyten auch an anderen kritischen Stellgliedern der pathogenetischen Kaskade der MS, wie der Blut-Hirn-Schranke, angreift sowie gliale und neuronale Funktionen moduliert

FTY720 führt zu einer Abdichtung der Endothelien und könnte somit die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke reduzieren. S1P-Rezeptoren spielen eine wichtige Rolle für die endotheliale Integrität [65]. Die S1P-Rezeptor-Familie trug früher den Namen EDG-Rezeptoren („endothelial differentiation gene-encoded protein“) [55, 60]. In-vivo-Studien konnten zeigen, dass eine Behandlung mit FTY720 und S1P die VEGF („vascular endothelial growth factor“)-vermittelte vasculäre Permeabilität gegenüber hochmolekularen Proteinen reduzierte [59]. Ähnliche Befunde konnten in einem EAE (experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis)-Modell mit Lewis-Ratten erhoben werden [52]. In dieser Studie konnte durch eine prophylaktische Behandlung

mit FTY720 die Auswanderung des Kontrastmittels Gadoterat-Meglumin (Gd-DOTA) aus der Zirkulation in das ZNS-Gewebe unterbunden werden. In demselben Modell konnte auch gezeigt werden, dass eine Behandlung mit FTY720 bei bereits erkrankten Tieren zu einer Abdichtung der Blut-Hirn-Schranke führte. Dieser Effekt war mit einer signifikanten Verbesserung der neurologischen Symptomatik verbunden.

S1P-Rezeptoren finden sich auch im ZNS selber sowohl auf Neuronen als auch auf Gliazellen. Ihre Rolle in der Myelinisierung, Neurogenese und bei neuronalen Funktionen wird zz. intensiv erforscht. S1P₅-Rezeptoren und in geringerem Ausmaß auch S1P₁-Rezeptoren finden sich auf Oligodendrozyten. Sie sind dort offensichtlich in die Regulation der Zellproliferation mit eingebunden [75] und verlängern das Überleben von Oligodendrozyten [25]. Es gibt Hinweise in diesem Zusammenhang auf eine Interaktion mit Wachstumsfaktoren wie Neurotrophin 3 und „nerve growth factor“ [56]. In einer weiteren EAE-Studie konnte zudem gezeigt werden, dass eine Behandlung mit FTY720 zu einer Normalisierung der üblicherweise in der EAE reduzierten Expression von Myelinproteinen kam [72]. Auch konnte im EAE-Modell demonstriert werden, dass eine bereits eingetretene axonale Schädigung durch FTY720 rückgängig gemacht werden konnte. Hierbei wurde auch die neuronale Funktion wieder hergestellt [4]. Für eine neuroprotektive/regenerative Funktionskomponente sprechen Befunde, nach denen der S1P-Rezeptor auch auf Neuronen exprimiert wird und seine Aktivierung das Überleben und Auswachsen von Neuronen ex vivo fördern kann [12, 20, 70]. S1P-Rezeptoren werden während der aktiven Neurogenese exprimiert. S1P₁-Knockout-Mäuse zeigen eine defizitäre Neurogenese [42].

Diese intrinsischen ZNS-Effekte könnten durchaus von Bedeutung sein, da FTY720 die Blut-Hirn-Schranke überwinden und ins ZNS-Parenchym eindringen kann.

Eine Übersicht über die möglichen pharmakodynamischen Wirkungen, die zur therapeutischen Wirksamkeit bei MS beitragen könnten, gibt **Abb. 2**.

Darüber hinaus übt S1P noch weitere Funktionen aus, die durch eine Behand-

lung mit FTY720 teilweise unterbunden werden können. So konnte gezeigt werden, dass auch die Migration von dendritischen Zellen neben anderen Mechanismen durch S₁P beeinflusst wird [10]. Auch aktiviert FTY720 den CB₁-Rezeptor und greift somit in das endogene Cannabinoidsystem ein [47]. Die genaue Bedeutung dieser Faktoren ist zz. noch unklar und wird weiter erforscht. Auch werden weitere Substanzen entwickelt, die agonistische oder auch antagonistische Wirkungen an S₁P-Rezeptoren ausüben. Diese Substanzen stellen ein wertvolles Werkzeug dar, um die komplexe Biologie der Sphingolipide noch detaillierter zu erforschen [11, 14].

Tier-Modelle

FTY720 wurde in einer Reihe von Tier-Modellen verschiedener Autoimmunerkrankungen getestet. Einen Überblick über publizierte Untersuchungen gibt

■ Tab. 2.

Auch für die EAE liegen verschiedene Studien mit FTY720 vor. In der ersten EAE-Studie konnte der Ausbruch einer EAE durch FTY720 in Wistar-Ratten verhindert werden [5]. Auch in einem weiteren monophasischen durch Immunisierung mit myelinbasischem Protein (MBP) induzierten EAE-Modell konnte der Ausbruch der Erkrankung durch vorherige FTY720-Behandlung fast komplett unterdrückt werden [16]. Zusätzlich konnte eine therapeutische Wirkung von FTY720 bei bereits erkrankten SJL (Swiss Jim Lampert) -Mäusen in einem PLP („peak-load pricing“) -Modell demonstriert werden [72].

Klinischer Einsatz bei Transplantation

Initial wurde FTY720 zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen in der Transplantationsmedizin entwickelt. Erste Phase-II-Studien wurden in de novo nierentransplantierten Patienten durchgeführt und verliefen viel versprechend. Als Hauptnebenwirkungen in den FTY720-Gruppen zeigten sich ein initialer Herzfrequenzabfall sowie die Lymphopenie [68].

In einer Dosisfindungsstudie wurden Kombinationen von 5 mg FTY720, 2,5 mg

Tab. 1 Lokalisierung und physiologischer Effekt der S₁P-Rezeptoren

Rezeptor	Verteilung	Hauptfunktion
S ₁ P ₁	Ubiquitär (Lymphozyten, Endothel, ZNS)	Auswanderung der Lymphozyten aus peripherem lymphatischem Gewebe Vaskulärer Tonus Stärkung der endothelialen Barrieren Herzfrequenz Neurogenese
S ₁ P ₂	Ubiquitär	Vaskulärer Tonus Embryonale kardiovaskuläre Entwicklung
S ₁ P ₃	Ubiquitär	Vaskulärer Tonus Stärkung der endothelialen Barrieren Herzfrequenz
S ₁ P ₄	Lymphozyten (niedrige Dichte)	Im Detail unbekannt
S ₁ P ₅	ZNS (Oligodendrozyten)	Im Detail unbekannt, Hinweise auf neuroprotektive/regenerative Effekte

Tab. 2 Tier-Modelle von Autoimmunerkrankungen, in denen FTY720 verwendet wurde

Untersuchte Erkrankung	Tier-Modell	Autor
EAE	Wistar-Ratten	Brinkmann et al. [5]
EAE	Lewis-Ratten	Fujino et al. [16]
EAE	SJL-Mäuse	Webb et al. [72]
EAE	Lewis-Ratten SJL- und C57BL-Mäuse	Kataoka et al. [29]
EAE	DA-Ratten	Balatoni et al. [3]
EAE	Lewis-Ratten	Rausch et al. [53]
EAE	DA-Ratten	Storch et al. [66]
Adjuvans- und kollageninduzierte Arthritis	Lewis- und Sprague-Dawley-Ratten	Matsuura et al. [39]
Systemischer Lupus Erythematodes	MRL/lpr-Mäuse	Okazaki et al. [46]
Akute experimentelle Myokarditis	DBA/2-Mäuse	Miyamoto et al. [40]
Asthma	C57BL/6-Mäuse	Sawicka et al. [61]
Atopische Dermatitis	NC/Nga-Mäuse	Kohno et al. [30]
Myasthenia gravis	C57BL/6-Mäuse	Kohno et al. [31]
Uveoretinitis	Lewis-Ratten	Kurose et al. [33]
Thyreoiditis	PVG/c-Ratten	Hozumi et al. [24]
Diabetes mellitus	DRBB-Ratten	Popovic et al. [50]
Diabetes mellitus	NOD-Mäuse	Maki et al. [34]
Diabetes mellitus	NOD-Mäuse	Maki et al. [35]
Diabetes mellitus	NOD und C57BL/6-Mäuse	Yang et al. [73]
Kolitis	C57BL/6-Mäuse	Mizushima et al. [41]
EAE experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis, SJL Swiss Jim Lampert.		

FTY720 mit einer reduzierten oder Standarddosierung von Ciclosporin im Vergleich zu MMF (Mycophenolat Mofetil) untersucht. Der Studienarm mit 2,5 mg FTY720 mit reduzierter Ciclosporin-Dosierung wurde wegen zu geringer Immunosuppression frühzeitig eingestellt, während die anderen FTY720-Arme als wirksam und sicher beurteilt wurden [43].

Aufgrund dieser positiven frühen Ergebnisse wurden entsprechende Phase-III-Studien initiiert. In dieser Studie an

668 Patienten zeigte sich, dass es unter 5 mg FTY720 nicht möglich war, die Ciclosporin-Dosis auf 50% zu reduzieren. Die 2,5 mg FTY720-Gruppe zeigte zwar eine dem MMF vergleichbare Wirksamkeit, aber keine signifikanten Vorteile. In dieser Studie wurden in den FTY720-Gruppen eine erhöhte Inzidenz von Makulaödem festgestellt, in den 2 laufenden Phase-III-Studien wurden 2 Fälle beobachtet [58]. Auffallend war in dem Zusammenhang eine erhöhte Inzidenz bei einer Ko-

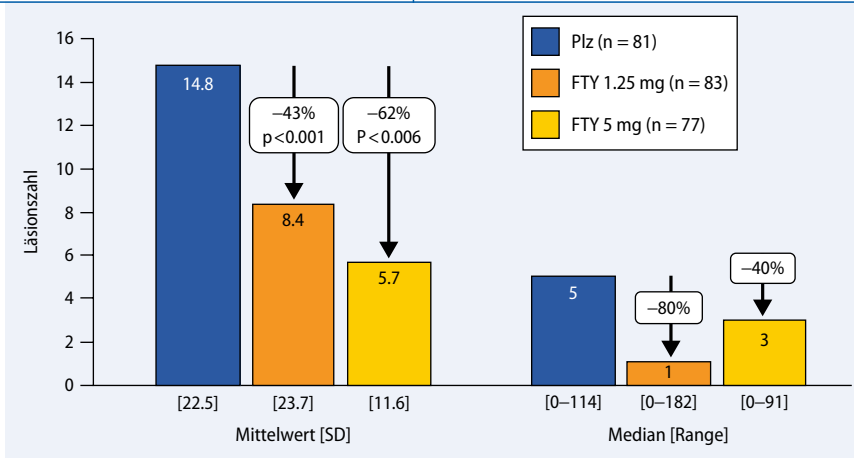


Abb. 3 ▲ Kumulative Anzahl Gd-anreichernder Läsionen in den Monaten 0–6. Aufgrund einer statistischen Nichtnormalverteilung repräsentiert der Median die Daten eher als der statistische Mittelwert

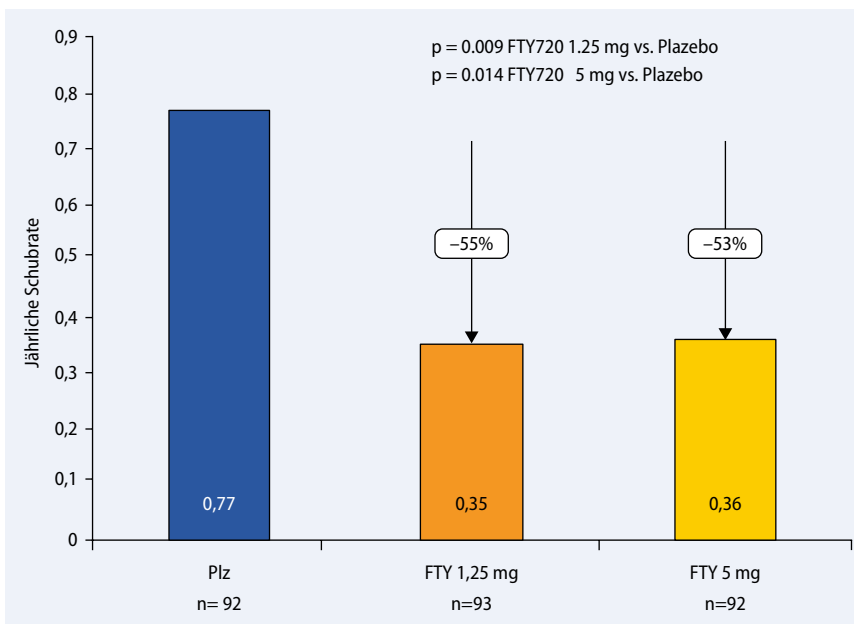


Abb. 4 ▲ Jährliche Schubrate nach 0–6 Monaten in den drei Behandlungsgruppen im Mittelwert

morbidity eines Diabetes mellitus. Möglich ist auch ein Zusammenhang mit Komorbiditäten und Komedikationen, wie sie bei nierentransplantierten Patienten häufig auftreten. Diese Ergebnisse wurden von einer zweiten ähnlich aufgebauten Studie bestätigt [69]. Aufgrund dieser Entwicklungen wurde das weitere Studienprogramm mit FTY720 bei Nierentransplantationen vorerst eingestellt.

Klinischer Einsatz bei MS

Wirksamkeit

In einer internationalen, doppelblinden, randomisierten Phase-II-Studie wur-

de die Wirksamkeit und Verträglichkeit von 1,25 mg und 5 mg FTY720 im Vergleich zu Placebo über 6 Monate getestet [27]; 281 Patienten nahmen an dieser Studie teil, 255 Patienten beendeten die Studie. Primärer Zielparameter war die kumulative Anzahl Gadolinium (Gd)-anreichernder Läsionen im MRT. Es konnte gezeigt werden, dass 1,25 mg FTY720 zu einer Reduktion der Gd-anreichernden Läsionen um 80% (Median 5 in der Placebogruppe, 1 in der FTY720-Gruppe) im Vergleich zu Placebo führt, während es in der 5 mg FTY720-Gruppe zu einer Reduktion auf 3 Läsionen kam (Abb. 3). Andere MRT-Parameter zeigten einen ähnlichen Verlauf [51].

Obwohl die Studie nicht statistisch dafür angelegt war, konnte bereits nach 6 Monaten eine signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate um 55% in der Gruppe mit 1,25 mg FTY720 gezeigt werden (Abb. 4). Auch die Zeit bis zum 1. Schub konnte für beide FTY720-Gruppen signifikant verlängert werden (Abb. 5). Insgesamt waren 86% der FTY720-Patienten schubfrei im Vergleich zu 66% der Placebogruppe.

Im Anschluss fand eine Extensionsstudie statt, in der die ursprünglich auf FTY720 randomisierten Patienten ihre Dosierungen beibehielten, während die Placebo-Patienten zu den beiden Behandlungsgruppen rerandomisiert wurden. Über 90% der Patienten nahmen an dieser Extensionsstudie teil. In den Monaten 6–12 blieb die jährliche Schubrate in den mit FTY720 behandelten Patienten dauerhaft niedrig. Bei den Patienten, die neu FTY720 erhielten, kam es analog zu einer deutlichen Reduktion der jährlichen Schubrate (Abb. 6). Zwischen den beiden Dosierungen von FTY720 bestanden keine signifikanten Unterschiede. Im EDSS kam es zu keinen signifikanten Änderungen.

Während der Monate 15–24 wurden alle Patienten auf die Dosierung 1,25 mg FTY720 umgestellt. Die niedrige jährliche Schubrate blieb auch über 24 Monate erhalten. In der kontinuierlich mit FTY720 behandelten Gruppe lag die jährliche Schubrate nach 24 Monaten bei 0,2, in den Patienten die auf FTY720 umgestellt wurden bei 0,33 [28].

Sicherheitsprofil

In der Phase-II-Studie kam es v. a. in der 5 mg FTY720-Gruppe gehäuft zu Nebenwirkungen (96% der Patienten im Vergleich zu 84% in der 1,25 mg Gruppe und 82% in der Placebogruppe). Häufig berichtete Nebenwirkungen waren v. a. Nasopharyngitis, Atemnot (fast ausschließlich in der 5 mg FTY720-Gruppe), Kopfschmerzen, Diarrhö und Übelkeit. Insgesamt wurde FTY720 sehr gut vertragen und führte selten zu einem Therapieabbruch. Ein gehäuftes Auftreten von Infektionen ist aufgrund des Wirkungsmechanismus von FTY720 zu erwarten. Überwiegend kam es zu viralen Infektionen der

oberen Atemwege mit leichtem Verlauf. Berichte über schwerwiegendere Infektionen liegen in zwei Fällen vor: Ein Patient entwickelte einen fazialen Herpes zoster in der 5 mg Gruppe, in einem Fall kam es zu einer Enterokolitis.

Ein Patient in der 5 mg Gruppe entwickelte eine posteriore reversible Enzephalopathie. Der Zusammenhang zum FTY720 ist unklar.

Bedingt durch die pharmakodynamische Wirkung von FTY720 kommt es zu einem initialen Herzfrequenzabfall. Dieser ist bedingt durch eine Interaktion von FTY720 mit einem $5\text{-HT}_2\text{A}$ -Rezeptor im sinoatrialen Bereich, der bei initialer Stimulation über einen Kaliumkanal vermittelt zu einem Frequenzabfall führt [32]. Diese Herzfrequenzabfälle treten typischerweise innerhalb der ersten Stunden nach der ersten Einnahme auf und haben einen Nadir bei 3–4 h. Bei den MS-Patienten kam es in einem Fall in der 1,25 mg Gruppe und in 3 Fällen in der 5 mg Gruppe zu einer symptomatischen Bradykardie. Ausführliche Untersuchungen über die kardialen Wirkungen von FTY720 wurden von Schmouder [64] durchgeführt. Hierbei konnte mittels Holter-EKGs und telemetrischen Untersuchungen gezeigt werden, dass die Effekte generell benigner Natur und reversibel sind.

Eine weitere spezifische Nebenwirkung in der höheren Dosierung ist eine leichte Bronchokonstriktion, die sich klinisch in manchen Fällen als Atemnot manifestiert. In der 1,25 mg Gruppe kam es hingegen nicht zu erhöhten respiratorischen Nebenwirkungen.

Im Labor zeigt sich unter FTY720 zum einen die zu erwartende Lymphopenie mit Reduktion der peripheren Lymphozyten auf ca. 20–30% des Ausgangsniveaus. Bei bis zu 10% der Patienten kam es im Verlauf zu Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)-Erhöhungen, die klinisch asymptomatisch verliefen und nach dem Absetzen reversibel waren.

Aktuelles Studienprogramm

Zurzeit laufen international zwei Phase-III-Zulassungsstudien mit FTY720. In der FREEDOMS-Studie (FTY Research Evaluating Effects of Daily Oral Therapy in MS) werden zwei FTY720-Dosierungen

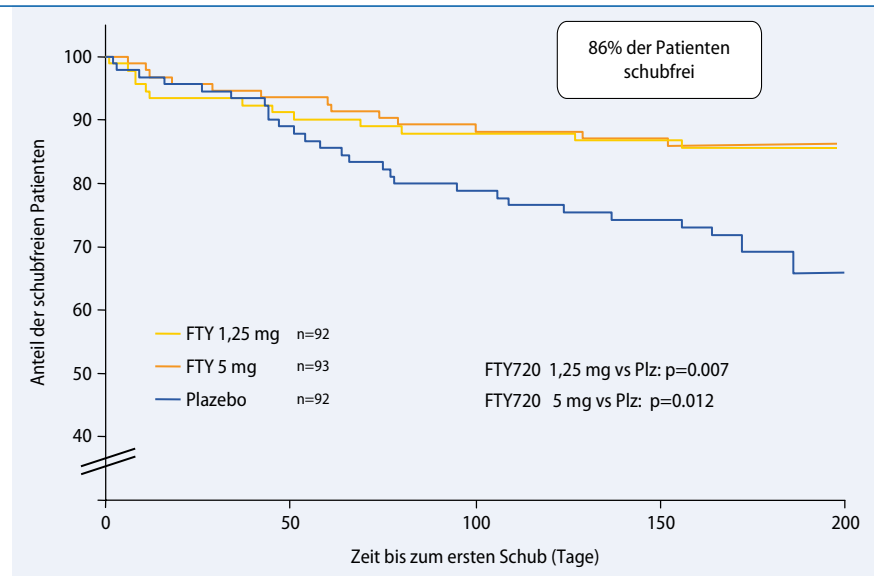


Abb. 5 ▲ Kaplan-Meier-Analyse der Zeit bis zum 1. bestätigten Schub in der Hauptphase

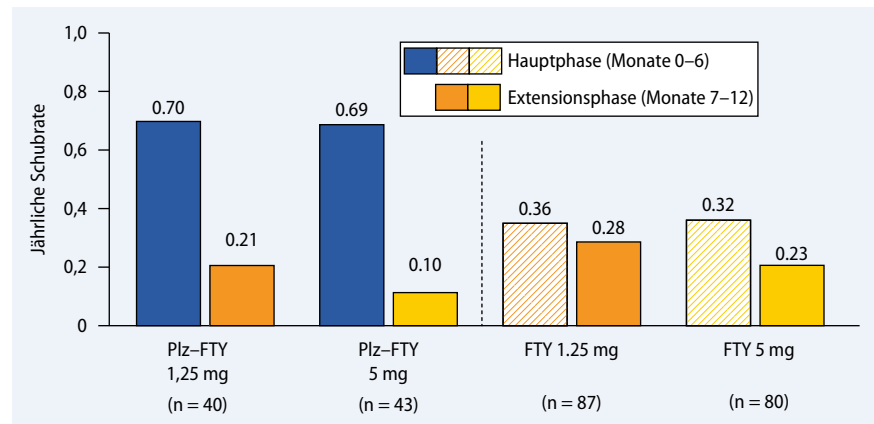


Abb. 6 ▲ Jährliche Schubrate in der Hauptphase und Extension, aufgeteilt nach der Randomisierung. In den Patienten, die von Plazebo auf FTY720 rerandomisiert wurden, kommt es zu einer starken Abnahme der Schübe im Vergleich zur Plazebophase, während die niedrige Schubrate in den kontinuierlichen FTY720-Gruppen stabil bleibt

(1,25 mg und 0,5 mg) gegen Plazebo an über 1200 Patienten über 24 Monate untersucht. In Deutschland sind 15 Zentren beteiligt. Hierbei handelt es sich aufgrund des Designs um eine Studie mit rein oraler Medikation. Eingeschlossen werden Patienten mit schubförmiger MS, die mindestens einen Schub im letzten Jahr oder zwei Schübe in den letzten 2 Jahren hatten und einen EDSS (Expanded Disability Status Score) von 0–5,5 aufweisen. Eine Behandlung mit Interferonen oder Glatiramacetat muss mindestens 3 Monate vorher beendet sein und aufgrund des Plazebo-Designs von den Patienten abgelehnt werden. Die primäre Zielgröße ist die Reduktion der jährlichen Schubrate, daneben

werden auch diverse MRT-Parameter sowie die Behinderungsprogression untersucht.

Die zweite Studie TRANSFORMS (TRial Assessing iNjectable interferon vS FTY720 oral in RrMS) untersucht zwei Dosierungen von FTY720 in einem Double-Dummy-Design (jeder Patient bekommt täglich Kapseln und eine wöchentliche i.m. Injektion) gegen Avonex®. Diese Studie läuft in 26 Zentren in Deutschland über ein Jahr, ca. 1200 Patienten sollen weltweit eingeschlossen werden. Eine offene Extensionsstudie wird sich anschließen. Eingeschlossen werden können Patienten mit schubförmiger MS (EDSS 0–5,5). Vorbehandlungen mit Interferon oder

Glatiramerazetat können bis unmittelbar vor Studieneinschluss fortgeführt werden. Untersucht werden Wirksamkeitsparameter (Schubrate, Behinderungsprogression), MRT-Parameter, Langzeitverträglichkeit von FTY720 sowie gesundheitsökonomische Fragestellungen. Teilnehmer können in beiden Studien voraussichtlich bis ungefähr Mitte 2007 eingeschlossen werden. Erste Ergebnisse für beide Studien werden ab 2009 erwartet.

Fazit

Obgleich die immunomodulierenden wirksamen Substanzen IFN β und Glatiramerazetat seit etwa einem Jahrzehnt zur Verfügung stehen und die Basistherapie der schubförmigen MS klar verbessert haben, ist ihre Wirksamkeit bei vielen Patienten im Verlauf unzureichend. Nach einer effektiveren Therapie wird deshalb seit langem intensiv geforscht. FTY720 verspricht aufgrund der konsistenten Phase-II-Studienergebnisse einen wesentlichen Fortschritt. Sollten diese Resultate sich in den beiden Phase-III-Studien bestätigen bei angemessenem Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil, wäre dies der zweite Vertreter der „zweiten Generation“ immunomodulierender Therapeutika zur Behandlung der schubförmigen MS. Der erste, Natalizumab (Tysabri®) ist seit 2006 als Eskalationstherapie bei dieser Verlaufsform und als Initialtherapie bei schwer verlaufender schubförmiger MS zugelassen. Auch dieses Medikament wirkt auf die Migration autoreaktiver T-Zellen in das ZNS. FTY720 hat weitere hoch interessante Wirkmechanismen und darüber hinaus den Vorteil, oral appliziert werden zu können. Aus diesen Gründen ist es eine der vielversprechendsten Substanzen, die sich derzeit in Prüfung befinden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. H.-P. Hartung

Neurologische Klinik, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Moorenstraße 5, 81377 Düsseldorf
hans-peter.hartung@uni-duesseldorf.de

Prof. Dr. R. Hohlfeld

Institut für Klinische Neuroimmunologie, Klinikum der LMU München, Großhadern
Marchioninistraße 15 München
reinhard.hohlfeld@med.uni-muenchen.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehung/en hin: J. Klatt arbeitet in der klinischen Forschung bei der Novartis GmbH und leitet das Studienprogramm in Deutschland für FTY720. Prof. H.-P. Hartung und Prof. R. Hohlfeld sind beide als Leiter der klinischen Prüfung für FTY720 tätig und haben von der Novartis Pharma GmbH eine entsprechende Honorierung hierfür sowie für Beratungstätigkeiten erhalten.

Literatur

- Allende ML, Dreier JL, Mandala S et al. (2004) Expression of the sphingosine-1-phosphate receptor S1P1 on T cells controls thymic emigration. *J Biol Chem* 279: 15396–15401
- Archelos JJ, Storch MK, Hartung HP (2000) The role of B cells and autoantibodies in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 47: 694–706
- Balaton B, Storch MK, Swoboda EM et al. (2005) Neuropathology in MOG-induced EAE correlates with complete prevention of electrophysiological changes and clinical symptoms following oral FTY720 treatment. Poster presented at 21st meeting of theECTRIMS, Thessaloniki, Greece, 28 September–1 October 2005
- Balaton B, Storch MK, Weissert R et al. (2006) Oral Fingolimod maintains and restores neuronal function in demyelinating models of multiple sclerosis, as assessed by somatosensory and visual evoked potentials. Poster presented at 22nd meeting of theECTRIMS, Madrid, Spain, 27–30 September 2006
- Brinkmann V, Davis MD, Heise CE et al. (2002) The immune modulator FTY720 targets sphingosine-1-receptors. *J Biol Chem* 277: 21453–21457
- Brinkmann V, Cyster GJ, Hla T (2004). FTY720: Sphingosine-1-phosphate receptor-1 in the control of lymphocyte egress and endothelial barrier function. *Am J Transplant* 4: 1019–1025
- Budde K, Schmouder RL, Nashan B et al. (2003) Pharmacodynamics of single doses of the novel immunosuppressant FTY720 in stable renal transplant patients. *Am J Transplant* 3: 846–854
- Chiba K, Yanagawa Y, Masubuchi Y et al. (1998) FTY720, a novel immunosuppressant, induces sequestration of circulating mature lymphocytes by acceleration of homing in rats. *J Immunol* 160: 5037–5044
- Cysten JG (2005) Chemokines, sphingosine-1-phosphate and cell migration in secondary lymphoid organs. *Annu Rev Immunol* 23: 127–159
- Czeloth N, Bernhardt G, Hofmann F et al. (2005) Sphingosine-1-phosphate mediates migration of mature dendritic cells. *J Immunol* 175: 2960–2967
- Davis MD, Clemens JJ, Macdonald TL et al. (2005) Sphingosine-1-phosphate analogs as receptor antagonists. *J Biol Chem* 280: 9833–9841
- Edsall LC, Pirianov GG, Spiegel S (1997) Involvement of sphingosine-1-phosphate in nerve growth factor-mediated neuronal survival and differentiation. *J Neurosci* 17: 6952–6960
- Filippi M, Wolinsky JS, Comi G (2006) Effects of oral glatiramer acetate on clinical and MRI-monitored disease activity in patients with relapsing multiple sclerosis: a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 5: 213–220
- Foss FW, Clemens JJ, Davis MD et al. (2005) Synthesis, stability, and implications of phosphothioate agonists of sphingosine-1-phosphate receptors. *Bioorg Med Chem Lett* 15: 4470–4474
- Friese MA, Fugger L (2005) Autoreactive CD8⁺ T cells in multiple sclerosis: a new target for therapy? *Brain* 128: 1747–1763
- Fujino M, Funeshima N, Kitazawa Y et al. (2003) Amelioration of EAE in Lewis rats by FTY720 treatment. *J Pharmacol Exp Ther* 305: 70–77
- Fujita T, Inoue K, Yamamoto S et al. (1994) Fungal metabolites. Part II. A potent immunosuppressive activity found in Isaria Sinclairii metabolite. *Jpn J Antibiot* 47: 208–215
- Gräler MH, Goetzl EJ (2004) The immunosuppressant FTY720 down-regulates sphingosine-1-phosphate G-protein coupled receptors. *FASEB J* 18: 551–553
- Halin C, Scimone ML, Bonasio R et al. (2005) The S1P-analog FTY720 differentially modulates T-cell homing via HEV: T-cell-expressed S1P1 amplifies integrin activation in peripheral lymph nodes but not in Peyer patches. *Blood* 106: 1314–1322
- Harada J, Foley M, Moskowitz MA et al. (2004) S1P induces proliferation and morphological changes of progenitor cells. *J Neurochem* 88: 1026–1039
- Hashimoto D, Asakura S, Matsuoka KI et al. (2007) FTY720 enhances the activation-induced apoptosis of donor T cells and modulates graft-versus-host-disease. *Eur J Immunol* 37: 271–281
- Hemmer B, Nessler S, Zhou D et al. (2006) Immunopathogenesis and immunotherapy of multiple sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol* 2: 201–211
- Hoffmann M, Brinkmann V, Zerwes HG (2006) FTY720 preferentially depletes naïve T cells from peripheral and lymphoid organs. *Int Immunopharmacol* 6: 1902–1910
- Hozumi Y, Kobayashi E, Miyata M et al. (1999) Immunotherapy for experimental rat autoimmune thyroiditis using a novel immunosuppressant, FTY720. *Life Sci* 65: 1739–1745
- Jaillard C, Harrison C, Stankoff B et al. (2005) S1P5: An oligodendroglial receptor with dual function on process retraction and cell survival. *J Neurosci* 25: 1459–1469
- Kahan BD, Karlix JL, Ferguson RM et al. (2003) Pharmacodynamics, pharmacokinetics and safety of multiple doses of FTY720 in stable renal transplant patients: a multicenter, randomized, placebo-controlled phase I study. *Transplantation* 76: 1079–1084
- Kappos L, Antel J, Comi G et al. (2006) Oral Fingolimod for relapsing multiple sclerosis. *New Engl J Med* 355: 1124–1140
- Kappos L, Antel J, Comi G et al. (2006) Oral Fingolimod (FTY720) in relapsing MS: 24 month results of the phase II study. Poster presented at 22nd meeting of theECTRIMS, Madrid, Spain, 27–30 September 2006
- Kataoka H, Sugahara K, Shimano K et al. (2005) FTY720, sphingosine-1-phosphate receptor modulator, ameliorates EAE in rats and mice. *Cell Mol Immunol* 2: 438–448
- Kohno T, Tsuji T, Hirayama K et al. (2004) A novel immunomodulator, FTY720, prevents spontaneous dermatitis in NC/Nga mice. *Biol Pharm Bull* 27: 1392–1396
- Kohno T, Tsuji T, Hirayama K et al. (2005) A Novel Immunomodulator, FTY720, prevents development of experimental autoimmune Myasthenia Gravis in C57BL/6 mice. *Biol Pharm Bull* 28: 736–739
- Koyrakh L, Roman MI, Brinkmann V et al. (2005) The heart rate decrease caused by acute FTY720 administration is mediated by the G-protein-gated potassium channel IK_{ACh}. *Am J Transplant* 5: 529–536

33. Kurose S, Ikeda E, Tokiwa M et al. (2000) Effects of FTY720, a novel immunosuppressant, on experimental autoimmune uveoretinitis in rats. *Exp Eye Res* 70: 7–15
34. Maki T, Gottschalk R, Monaco AP (2002) Prevention of autoimmune diabetes by FTY720 in nonobese diabetic mice. *Transplantation* 74: 1684–1686
35. Maki T, Gottschalk R, Ogawa N et al. (2005) Prevention and cure of autoimmune diabetes in nonobese diabetic mice by continuous administration of FTY720. *Transplantation* 79: 1051–1055
36. Mandala S, Hajdu R, Bergstrom J et al. (2002) Alteration of lymphocyte trafficking by sphingosine-1-phosphate receptor agonists. *Science* 296: 346–349
37. Masopust D, Vezys V, Marzo AL et al. (2001) Preferential localization of effector memory cells in non-lymphoid tissue. *Science* 291: 2413–2417
38. Matloubian M, Lo CG, Cinamon G et al. (2004) Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. *Nature* 427: 355–360
39. Matsuura M, Imayoshi T, Okumoto T (2000) Effect of FTY720, a novel immunosuppressant, on adjuvant- and collagen-induced arthritis in rats. *Int J Immunopharmacol* 2: 323–331
40. Miyamoto T, Matsumori A, Hwang MW et al. (2001) Therapeutic effects of FTY720, a new immunosuppressive agent, in a murine model of acute viral myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 37: 1713–1718
41. Mizushima T, Ito T, Kishi D et al. (2004) Therapeutic effects of a new lymphocyte homing reagent FTY720 in interleukin-10 gene-deficient mice with colitis. *Inflamm Bowel Dis* 10: 182–192
42. Mizugishi K, Yamashita T, Olivera A et al. (2005) Essential role for sphingosine kinases in neural and vascular development. *Mol Cell Biol* 25: 11113–11121
43. Mulgaonkar S, Tedesco-Silva H, Oppenheimer F et al. (2006) FTY720/Cyclosporine regimens in de novo renal transplantation: A 1-year dose finding study. *Am J Transplant* 6: 1848–1857
44. Nagahara Y, Enosawa S, Ikekita M et al. (2000) Evidence that FTY720 induces T cell apoptosis in vivo. *Immunopharmacol* 48: 75–85
45. Noseworthy JH, Hartung HP (2006) Multiple sclerosis and related conditions. In: Noseworthy JH (ed) *Neurological Therapeutics: Principles and Practice*. 2nd edn. Informa Healthcare, Oxford, pp 1224–1253
46. Okazaki H, Hirata D, Kamimura T et al. (2002) Effect of FTY720 in MRL-lpr/lpr mice: therapeutic potential in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 29: 707–716
47. Paugh SW, Cassidy MP, He H et al. (2006) Sphingosine and its analog, the immunosuppressant 2-amino-2-(2-[4-octylphenyl]ethyl)-1,3-propanediol, interact with the CB1 receptor. *Mol Pharmacol* 70: 41–50
48. Pinschewer DD, Ochsenbein AF, Odermatt B et al. (2000) FTY720 immunosuppression impairs effector T cell peripheral homing without affecting induction, expansion and memory. *J Immunol* 164: 5761–5770
49. Polman C, Barkhof F, Kappos L et al. (2003) Oral interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a double-blind randomized study. *Mult Scler* 9: 342–348
50. Popovic J, Kover KL, Moore WV (2004) The effect of immunomodulators on prevention of autoimmune diabetes is stage dependent: FTY720 prevents diabetes at three different stages in the diabetes-resistant biobreeding rat. *Pediatr Diabetes* 5: 3–9
51. Radue EW, O'Connor P, Antel J et al. (2006) Oral Fingolimod (FTY720) in relapsing MS: MRI results of a placebo-controlled phase II study and active drug extension. Abstract presented at the 22nd ECTRIMS, Madrid, Spain
52. Rausch M, Hiestand P, Foster CA et al. (2004) Predictability of FTY720 efficacy in experimental autoimmune encephalomyelitis by in vivo macrophage tracking: clinical implications for ultrasmall superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 20: 16–24
53. Rausch M, Kindler D, Bolliger S et al. (2005) Demonstration of the efficacy of FTY720 in acute EAE: analysis of lesion load using USPIO- and gadolinium-enhanced MRI and correlation with neurological readouts. Poster presented at 21st meeting of the ECTRIMS, Thessaloniki, Greece, 28 September–1 October 2005
54. Rice GP, Hartung HP, Calabresi PA (2005) Anti- α 4 integrin therapy for multiple sclerosis – mechanisms and rationale. *Neurology* 64: 1336–1342
55. Rosen H, Goetzl EJ (2005) Sphingosine 1-phosphate and its receptors: an autocrine and paracrine network. *Nat Rev Immunol* 5: 560–570
56. Saini HS, Coelho RP, Goparaju SK et al. (2005) Novel role of sphingosine kinase 1 as a mediator of neurotrophin action in oligodendrocyte progenitors. *J Neurochem* 95: 1298–1310
57. Sallusto F, Lenig D, Förster R et al. (1999) Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions. *Nature* 401: 708–712
58. Salvadori M, Budde K, Charpentier B (2006) FTY720 versus MMF with Cyclosporine in de novo renal transplantation: A 1-year randomized controlled trial in Europe and Australasia. *Am J Transplant* 6: 2912–2921
59. Sanchez T, Estrada-Hernandez T, Paik JH et al. (2003) Phosphorylation and action of the immunomodulator FTY720 inhibits vascular endothelial cell growth factor-induced vascular permeability. *J Biol Chem* 278: 47281–47290
60. Sanchez T, Hla T (2004) Structural and functional characteristics of S1P receptors. *J Cell Biochem* 92: 913–922
61. Sawicka E, Zuanzy-Amorim C, Manlius C et al. (2003) Inhibition of Th1- and Th2-mediated airway inflammation by the sphingosine-1-phosphate receptor agonist FTY720. *J Immunol* 171: 6206–6214
62. Sawicka E, Dubois G, Jarai G et al. (2005) The sphingosine-1-phosphate receptor agonist FTY720 differentially affects the sequestration of CD4⁺/CD25⁺ T-regulatory cells and enhances their functional activity. *J Immunol* 175: 7973–7980
63. Schluns KS, Lefrancois L (2003) Cytokine control of memory T-cell development and survival. *Nat Rev Immunol* 3: 269–279
64. Schmouder R, Serra D, Wang Y et al. (2006) FTY720: placebo-controlled study of the effect on cardiac rate and rhythm in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 46: 895–904
65. Singer II, Tian M, Wickham LA et al. (2005) Sphingosine-1-phosphate agonists increase macrophage homing, lymphocyte contacts and endothelial junctional complex formation in murine lymph nodes. *J Immunol* 175: 7151–7161
66. Storch MK, Rausch M, Hiestand P et al. (2005) FTY720 not only prevents EAE onset, as assessed by MRI, but also reverses established neurological deficits and extensive demyelination. Poster presented at 21st meeting of the ECTRIMS, Thessaloniki, Greece, 28 September–1 October 2005
67. Suzuki S, Li XK, Enosawa S (1996) A new immunosuppressant, FTY720, induces bcl-2 associated apoptotic cell death in human lymphocytes. *Immunol* 89: 518–523
68. Tedesco-Silva H, Mourad G, Kahan BD et al. (2005) FTY720, a novel immunomodulator: Efficacy and safety results from the first phase 2a study in de novo renal transplantation. *Transplantation* 79: 1553–1560
69. Tedesco-Silva H, Pescovitz MD, Cibrik D et al. (2006) Randomized controlled trial of FTY720 versus MMF in de novo renal transplantation. *Transplantation* 82: 1689–1697
70. Toman RE, Payne SG, Watterson KR et al. (2004) Differential transactivation of sphingosine-1-phosphate receptors modulates NGF-induced neurite extension. *J Cell Biol* 166: 381–392
71. Ulbrich H, Eriksson EE, Lindbom L (2003) Leukocyte and endothelial cell adhesion molecules as targets for therapeutic interventions in inflammatory disease. *TIPS* 24: 640–647
72. Webb M, Tham CS, Lin FF et al. (2004) Sphingosine-1-phosphate receptor agonists attenuate relapsing-remitting EAE in SJL mice. *J Neuroimmunol* 153: 108–121
73. Yang Z, Chen M, Fialkow LB et al. (2003) The immunomodulator FTY720 prevents autoimmune diabetes in nonobese diabetic mice. *Clin Immunol* 107: 30–35
74. Yopp AC, Ochoaño JC, Mao M et al. (2005) Sphingosine-1-phosphate receptors regulate chemokine-driven transendothelial migration of lymph node but not splenic T cells. *J Immunol* 175: 2913–2924
75. Yu N, Lariosa-Willingham KD, Lin FF et al. (2004) Characterization of lysophosphatidic acid and sphingosine-1-phosphate-mediated signal transduction in rat cortical oligodendrocytes. *Glia* 45: 17–27
76. Zemann B, Kinzel B, Müller M et al. (2006) Sphingosine kinase type 2 is essential for lymphopenia induced by the immunomodulatory drug FTY720. *Blood* 107: 1454–1458

Copyright: Mit der Annahme eines Beitrags überträgt der Autor dem Springer-Verlag das ausschließliche, räumlich und zeitlich uneingeschränkte Recht zur Vervielfältigung durch Druck, Nachdruck und beliebige sonstige Verfahren und das Recht zur Übersetzung für alle Sprachen und Länder.

Checkliste vor Manuskriptabgabe

- komplette Autorenangaben und Korrespondenzanschrift
- Angabe der Zeichenzahl des Manuskripts
- kurzer Titel, ggf. Untertitel
- deutsche Zusammenfassung mit Schlüsselwörtern (max. 1000 Zeichen)
- englischer Titel, englisches Abstract, Keywords (max. 1000 Zeichen)
- Strukturierung, Zwischenüberschriften (auch im Diskussionsteil von Originalarbeiten)
- Umfang:
 - max. 30.000 Zeichen für „Übersichten“ und „Weiterbildungen“
 - max. 20.000 Zeichen für „Originalien“
 - max. 10.000 Zeichen für „Kasuistiken“ bzw. „Aktuelles“
- korrekte Angabe der Literatur (max. 30 Zitate)
- Diskette!!

Leitfaden für unsere Autoren

Eingereicht werden können deutschsprachige Manuskripte, die noch nicht an anderer Stelle publiziert oder zur Publikation eingereicht wurden. Das Manuskript muss von allen beteiligten Autoren einer Arbeitsgruppe genehmigt sein. Manuskripte (*in dreifacher Ausfertigung*) sind mit Diskette zu senden an einen der Herausgeber.

Prof. Dr. T. Brandt
(Federführender Herausgeber
für das Gebiet Neurologie)
Neurologische Klinik
der Ludwig-Maximilians-Universität
Klinikum Großhadern
Marchioninistraße 15
D-81377 München

Prof. Dr. W. Hacke
Neurologische Klinik der Universität
Im Neuenheimer Feld 400
D-69120 Heidelberg

Prof. Dr. W. Maier
Psychiatrische Universitätsklinik
Sigmund-Freud-Straße 25
D-53105 Bonn

Prof. Dr. H.-J. Möller
Psychiatrische Klinik
der Ludwig-Maximilians-Universität
Nußbaumstraße 7
D-80336 München

Prof. Dr. J. Noth
Neurologische Klinik – Medizinische Fakultät der
RWTH
Pauwelsstraße 30
D-52074 Aachen

Prof. Dr. H. Saß
(Federführender Herausgeber
für das Gebiet Psychiatrie)
Psychiatrische Klinik der RWTH
Pauwelsstraße 30
D-52074 Aachen

Allgemeines

Das Manuskript muss formal wie inhaltlich so durchgearbeitet sein, dass spätere Änderungen nicht mehr notwendig werden. Der Autor trägt die Verantwortung für die vollständige Anonymisierung aller patientenbezogenen Daten.

Umfangsbeschränkung

„Übersichten“ und „Weiterbildung“ dürfen einschl. Abbildungen und Tabellen, die entsprechend abzuschätzen sind, eine Zeichenzahl von 30.000 Zeichen nicht überschreiten (dies ist in jedem Textverarbeitungsprogramm einfach abzurufen; es entspricht in etwa 18 1/2 zeilig beschriebenen DIN-A-4 Seiten (30 Zeilen mit je 55 Anschlägen). „Originalien“ weisen einen Umfang von max. 20.000 Zeichen (ca. 12 Manuskriptseiten) auf.

Beiträge für die Rubriken „Kasuistiken“ bzw. „Aktuelles“ dürfen 10.000 Zeichen bzw. 6 Manuskriptseiten (s.o.) nicht überschreiten.

Gliederung

Das Manuskript ist einseitig und mit breitem Rand zu schreiben, die Blätter sind durchnummerieren.

Erstes Manuskriptblatt: 1. kurzer, klarer Titel (ggf. Untertitel), 2. Namen aller Autoren, 3. Klinik- bzw. Institutsangabe, 4. evtl. Fußnoten zum Titel (mit * kennzeichnen), 5. Korrekturadresse mit Telefon, Fax und e-mail-Adresse. **Zweites Manuskriptblatt:** Zusammenfassung (höchstens 150 Wörter), mit bis zu 5 Schlüsselwörtern.

Drittes Manuskriptblatt: Englische Übersetzung des Beitragstitels mit Abstract und bis zu 5 Keywords.

Der Beitragstext ist durch *Zwischenüberschriften* übersichtlich zu gliedern. Dies trifft auch für den Diskussionsteil von Originalarbeiten zu. Am Rand ist die gewünschte Position von Abbildungen und Tabellen anzugeben.

Danksagungen sind an das Ende der Arbeit vor die Literatur zu stellen.

Tabellen sind an das Ende des Textes nach der Literatur zu setzen, zu nummerieren und mit Überschriften zu versehen.

Abbildungen sind zu nummerieren und vom Text getrennt zu halten. Die Legenden sind am Ende des Textes nach den Tabellen aufzuführen.

Literatur

Das Literaturverzeichnis ist auf 30 Zitate zu beschränken. Dabei ist auf weiterführende Literatur hinzuweisen (Schlüsselliteratur).

Es dürfen nur im Text zitierte Arbeiten aufgeführt werden. Sie sind nach dem jeweils ersten Autorennamen alphabetisch anzuordnen und durchnummerieren. Im Text sind nur die Zitatnummern zu verwenden [in eckigen Klammern].

Zeitschriftenbeiträge werden zitiert: 1. Sämtliche Autorennamen mit nachgestellten Initialen der Vornamen; 2. Jahreszahl in runden Klammern; 3. Beitragstitel; 4. nach den internationalen Regeln (Index Medicus) abgekürzter Titel der Zeitschrift; 5. Bandnummer mit Doppelpunkt; 6. Anfangs- und Endseitenzahl der Arbeit.

Beispiel: Leppert D, Wieser HG (1993) Schwangerschaft, Antikonzeption und Epilepsie. *Nervenarzt* 64:494–503
Bücher werden zitiert: 1. Sämtliche Autorennamen mit nachgestellten Initialen der Vornamen; 2. Jahreszahl in runden Klammern; 3. Beitragstitel; 4. In: gefolgt von Herausgebernamen mit nachgestellten Initialen der Vornamen; 5. Buchtitel; 6. Verlagsname; 7. Verlagsort; 8. Seitenzahlen.

Beispiel: Brenner HD, Kraemer S, Hermanutz U, Hodel B (1990) Cognitive treatment in schizophrenia. In: Straube ER, Halweg K (eds) *Schizophrenia: concepts, vulnerability, and intervention*. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 161–192

Interessenkonflikt

Autoren sollen beim Einreichen Ihres Manuskripts alle finanziellen Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel eine wichtige Rolle spielt, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, offenlegen. Auch wenn kein Interessenkonflikt besteht, ist dies explizit anzugeben.

Abbildungen

Der Autor ist verantwortlich, dass Abbildungen, auf denen ein Patient erkennbar ist, vom Dargestellten bzw. dessen gesetzlichem Vertreter genehmigt worden ist. Er ist ferner dafür verantwortlich, bei Übernahme von Abbildungen die Abdruckgenehmigung des Copyright-Inhabers einzuholen.

Alle Abbildungsvorlagen sind auf der Rückseite mit dem Autorennamen sowie mit „oben“ oder „unten“ zu bezeichnen.

Halbtonabbildungen sind als scharfe, kontrastreiche Hochglanzabzüge einzureichen.

Strichzeichnungen sind als Originalvorlagen oder als gute Kopien in druckfertiger Form vorzulegen. Zeichnungen sollten doppelt so groß sein wie das endgültige Format.

Manuskripte auf Disketten

Es werden nur Arbeiten mit beigelegter Diskette angenommen. Genaueres finden Sie unter den „Hinweisen zur Manuskripterstellung“ unter *DerNervenarzt.de*. Bitte senden Sie erst dann Daten an den Verlag, wenn Ihre Arbeit zur Publikation angenommen wurde.