

Rezidivprophylaxe mit Cladribin oder Fingolimod bei schubförmig remittierender multipler Sklerose

Die Bewertung von Nutzen und Risiken der «lang erwarteten» oralen Wirkstoffe zur Prophylaxe der schubförmig remittierenden multiplen Sklerose fällt ambivalent aus. Zwar wurden die Schübe (primärer Endpunkt) unter Fingolimod und Cladribin im Vergleich mit Plazebo beziehungsweise Interferon beta-1a und die Zahl der ZNS-Läsionen im MRI im Beobachtungszeitraum von einem bis zwei Jahren vermindert. Ob dieser Effekt jedoch anhält und ob die körperlichen Behinderungen unter dieser Therapie spürbar langsamer fortschreiten als unter Plazebo, geht aus den drei neuen Studien nicht hervor.

DER ARZNEIMITTELBRIEF

Langzeituntersuchungen, zum Beispiel in Registern, sind daher unbedingt notwendig. Dem möglichen Nutzen stehen teilweise gravierende UAW gegenüber, die wahrscheinlich zum Teil Folgen des Eingriffs in das Immunsystem sind: Infektionen, Tumore, Hepatopathie und kardiovaskuläre Störungen. Es ist also Vorsicht geboten. Die Patienten müssen über die Risiken sehr genau aufgeklärt und klinisch gut beobachtet werden. Wegen der starken Einflussnahme der Pharmahersteller erfüllen die drei neuen Publikationen aus unserer Sicht nicht mehr die Kriterien unabhängiger Studien.

Wie eine grosse Publikation heutzutage geplant, durchgeführt, wie Evidenz geschaffen und von der Industrie nicht nur auf die klinische Forschung, sondern auch auf die Praxis der Medizin Einfluss genommen wird, zeigen drei jüngst im «New England Journal of Medicine» publizierte Studien zur – laut Editorial «lang erwarteten» (1) – oralen Dauertherapie der schubförmig remittierenden Form der multiplen Sklerose (Relapsing-remitting MS = RRMS).

Im sogenannten CLARITY-Trial wurde die Wirkung des oralen Zytostatikums Cladribin (Leustatin®, Litak®) versus Plazebo bei RRMS getestet (2). Im Methodikteil ist zu lesen, dass die Datenauswertung vom Sponsor (Merck Serono) vorgenommen und das Manuskript von einer «medical writing services agency» erstellt wurde. Die zahlreichen Autoren waren offenbar im Wesentlichen mit dem Sammeln von Daten beauftragt. Immerhin wurde «der erste Entwurf des Manuskripts vom akademischen Erstautor mitverfasst». 4 von 11 Autoren sind im übrigen Firmenangehörige von Merck Serono. Der Erstautor bezieht von sieben verschiedenen Firmen Beraterhonorare, darunter auch Merck Serono. Von einer unabhängigen Studie kann also nicht die Rede sein.

In CLARITY wurden an 155 Zentren in 32 Ländern insgesamt 1326 Patienten (mittleres Alter 38 Jahre, 67% Frauen) mit RRMS eingeschlossen. Die Krankheitsdauer betrug knapp neun Jahre. Die Patienten sollten mindestens einen Schub im Jahr zuvor erlitten haben und maximal 5,5 Punkte auf der Expanded Disability Status Scale von Kurtzke (EDSS; Tabelle 1) aufweisen. Der mittlere EDS-Score betrug 2,9.

Ausgeschlossen wurden unter anderem Patienten mit auffälligen Blutbildveränderungen (Thrombozytopenie, Neutropenie), weil Cladribin bekannterweise solche Schäden verursachen kann. Die Patienten wurden in einem dreiarmligen

Merksätze

- Cladribin und Fingolimod senken die jährliche Schubrate und die Zahl der ZNS-Läsionen im MRI im Vergleich mit Plazebo über einen Zeitraum von bis zwei Jahren (CLARITY bzw. FREEDOMS-Studie).
- Fingolimod erwies sich auch gegenüber Interferon beta-1a als überlegen (TRANSFORMS-Studie).
- Wegen starker Einflussnahme der Herstellerfirmen erfüllen die Studien nicht die Kriterien unabhängiger Studien.
- Langzeitstudien liegen noch nicht vor.
- Wegen der Möglichkeit gravierender unerwünschter Wirkungen müssen die Patienten gut beobachtet werden.

KOMMENTAR

Dr. med. Christian Meyer, Baden



Hoffnung auf orale Therapie

MS ist grundsätzlich keine gutartige Erkrankung. Als 1995 das erste Beta-Interferon in der Schweiz eingeführt wurde, war man sehr dankbar dafür, endlich einmal eine Therapie anwenden zu können, bei der ein gewisser Wirkungsgrad nachgewiesen war. Allerdings wurde die Belastung für die meisten Patienten, sich regelmässig die Injektionen zu applizieren, anfänglich deutlich unterschätzt. Der Vergleich mit dem Diabetiker ist nicht stichhaltig; vergisst dieser das Insulin, dann wird es unerfreulich. Anders beim MS-Patienten, wenn er in den Ferien die Injektionen «vergisst», dann freut er sich über diese angebliche Freiheit.

Heute, nach 15 Jahren (eigentlich ja schon früher), hoffen viele Patienten mit Spannung auf die oralen Therapiemöglichkeiten, deren Zulassung anfangs 2011 erwartet wird. Dass heute noch keine Langzeitergebnisse vorliegen, liegt wohl in der Natur der Sache. Das Nebenwirkungsprofil der neuen Substanzen ist zur Kenntnis zu nehmen, es geht wie immer in solchen Fällen um ein Abwägen. Der Verlaufsbeurteilung mittels EDSS haftet immer etwas Subjektives an, die MRI-Veränderungen in Gehirn und Rückenmark sind da schon zuverlässiger. Die Details, bei welchen Patienten diese oralen Therapieformen in der Praxis eingesetzt werden, sind zurzeit noch nicht bekannt. ■

Design zwei Jahre lang mit Cladribin oral in zwei Dosierungen oder mit Plazebo behandelt. Die kumulativen Cladribindosen pro Patient während der zwei Jahre betragen 3,5 mg/kg oder 5,25 mg/kg KG (bei 80 kg KG: 280 mg bzw. 560 mg). Cladribin (in 1 oder 2 10-mg-Tabletten, 1 x täglich) beziehungsweise Plazebo wurde in kurzen Behandlungszyklen (die ersten 4 oder 5 Tage einer 28-tägigen Periode) verabreicht. (Die komplizierten Behandlungsschemata sind in Abbildung 1 des «Supplementary Appendix» der Publikation einzusehen). Primärer Endpunkt war die Häufigkeit von MS-Schüben nach zwei Jahren (96 Wochen). Die Ergebnisse sind in *Tabelle 2* dargestellt.

In den beiden anderen Studien wurde das immunsuppressiv wirkende Fingolimod (FTY720), ein synthetisches Analogon des natürlichen Myriocin aus Pilzen, von Novartis als orale Rezidivprophylaxe bei RRMS getestet, und zwar in der FREEDOMS-Studie (3) gegen Plazebo und in der TRANSFORMS-Studie (4) gegen Interferon beta-1a i.m. Interessanterweise ist der Erstautor der FREEDOMS- auch der Letztautor der TRANSFORMS-Studie. Dieser Autor gibt im Übrigen nicht weniger als

Tabelle 1: Kurtzke-Skala (EDSS = Expanded Disability Status Scale) zur Beurteilung des Behinderungsgrads bei multipler Sklerose (nach 5)

Art und Grad der Behinderungen

Normale neurologische Untersuchung in allen FS	0,0
Keine Behinderung, minimale Abnormität in einem FS	1,0
Keine Behinderung, minimale Abnormität in mehr als einem FS	1,5
Minimale Behinderung in einem FS	2,01
Minimale Behinderung in zwei FS	2,5
Mässiggradige Behinderung in einem FS oder leichte Behinderung in drei oder vier FS, aber noch voll gehfähig	3,0
Voll gehfähig, aber mit mässiger Behinderung in einem FS und einem oder zwei FS Grad 2 oder zwei FS Grad 3 oder fünf FS Grad 2	3,5
Gehfähig ohne Hilfe und Rast für mindestens 500 m. Aktiv während ca. 12 Stunden am Tag trotz relativ schwerer Behinderung.	4,0
Gehfähig ohne Hilfe und Rast für mindestens 300 m. Ganztägig arbeitsfähig. Gewisse Einschränkung der Aktivität; benötigt minimale Hilfe, relativ schwere Behinderung.	4,5
Gehfähig ohne Hilfe und Rast für etwa 200 m. Behinderung schwer genug, um tägliche Aktivität zu beeinträchtigen.	5,0
Gehfähig ohne Hilfe und Rast für etwa 100 m. Behinderung schwer genug, um normale tägliche Aktivität unmöglich zu machen.	5,5
Bedarf intermittierend oder auf einer Seite konstant; Unterstützung durch Krücke, Stock oder Schiene, um etwa 100 m ohne Rast zu gehen.	6
Benötigt konstant beiderseits Hilfsmittel, um etwa 20 m ohne Rast zu gehen.	6,5
Unfähig, selbst mit Hilfe mehr als 5 m zu gehen. Weitgehend an den Rollstuhl gebunden. Bewegt Rollstuhl selbst, transferiert ohne Hilfe.	7,0
Unfähig, mehr als ein paar Schritte zu gehen. An den Rollstuhl gebunden. Benötigt Hilfe für Transfer. Bewegt Rollstuhl selbst, aber vermag nicht den ganzen Tag im Rollstuhl zu verbringen.	7,5
Weitgehend an Bett oder Rollstuhl gebunden. Pfl egt sich weitgehend selbstständig. Meist guter Gebrauch der Arme.	8
Weitgehend ans Bett gebunden, auch während des Tages. Einiger nützlicher Gebrauch der Arme. Einige Selbstpflege möglich.	8,5
Hilfloser Patient im Bett, kann essen und kommunizieren.	9
Gänzlich hilfloser Patient. Unfähig zu essen, zu schlucken oder zu kommunizieren.	9,5
Tod infolge multipler Sklerose	10,0

FS = Funktionelle Systeme

Tabelle 2: Ergebnisse von 3 neuen Studien zur Prophylaxe bei schubförmig remittierender MS

Studien, Wirkstoff-Gruppen	Jährliche Schubrate	Kein erneuter Schub	Veränderung im EDSS-Score ¹	Läsionen im T ₁ -gewichteten MRI	Fortschreiten der Behinderung (Defizit hält mindestens 3 Monate an)
FREEDOMS-Studie (Laufzeit 24 Monate; 1033 von 1272 Patienten beendeten die Studie)					
Plazebo	0,40	45,6%	0,13 ± 0,94	1,1	24,1%
Fingolimod 1,25 mg	0,16*	74,7%*	-0,03 ± 0,88*	0,2*	17,7%* (HR: 0,7)**
Fingolimod 0,5 mg	0,18*	70,4%*	0 ± 0,88*	0,2*	16,8%* (HR: 0,68)**
TRANSFORMS-Studie (Laufzeit 12 Monate; 1153 von 1292 Patienten beendeten die Studie)					
Interferon beta-1a 30 µg/Woche	0,33	69,3%	0,01 ± 0,78	0,51	7,9%
Fingolimod 1,25 mg	0,20*	79,8%*	-0,11 ± 0,9*	0,14*	6,7% (n.s.)
Fingolimod 0,5 mg	0,16*	82,6%*	-0,08 ± 0,79*	0,23*	5,9% (n.s.)
CLARITY-Studie (Laufzeit 24 Monate; 1165 von 1326 Patienten beendeten die Studie)					
Plazebo	0,33	60,9%	k.A.	0,91	20,6%
Cladribin 3,5 mg/kg	0,14*	79,7%*	k.A.	0,12*	14,3%* (HR: 0,67)**
Cladribin 5,25 mg/kg	0,15*	78,9%*	k.A.	0,11*	15,1%* (HR: 0,69)**

¹ = EDSS-Score (Expanded Disability Status Scale) = Kurtzke-Skala (5): 1–10 Punkte mit ansteigendem Behinderungsgrad (Tabelle 1)

** = HR = Hazard Ratio; * = statistisch signifikant; (n.s.) = nicht signifikant; k.A. = keine Angaben

19 Firmen an, von denen er Beraterhonorare bezieht. Bei beiden Studien sind wiederum vier Autoren Firmenangehörige von Novartis, und bei beiden Studien wurden die Daten ebenfalls exklusiv vom Studiensponsor ausgewertet. FREEDOMS und TRANSFORMS sind nahezu identisch in Design und Präsentation, sodass man auch hier vermutet, dass sie von einer «Ghost-writing-Agentur» verfasst wurden.

Auch in den beiden Fingolimodstudien wurden Patienten mit RRMS (18–55 Jahre alt, im Mittel 37 Jahre; 69% Frauen) und einem Wert < 5 auf der Kurtzke-Skala (im Mittel 2,3) behandelt. Die Patienten mussten 1 bis 2 dokumentierte Schübe der MS innerhalb des vergangenen Jahres oder ≥ 2 Schübe in den vergangenen zwei Jahren erlitten haben. Die klinischen und demografischen Daten sind in allen drei Studien recht ähnlich. Die Randomisierung erfolgte jeweils in drei Gruppen: in FREEDOMS Fingolimod oral 0,5 mg oder 1,25 mg oder Plazebo einmal täglich und in TRANSFORMS Fingolimod oral 0,5 mg oder 1,25 mg einmal täglich oder 30 µg Interferon beta-1a (Avonex®) i.m. einmal wöchentlich im Doppelblind-Doppeldummy-Design.

Die Behandlung und Nachbeobachtung erfolgte in FREEDOMS während zweier Jahre, in TRANSFORMS während eines Jahres. Der primäre Endpunkt war in beiden Studien die jährliche Schubrate, sekundärer Endpunkt unter anderem die Zeit bis zur Progression des Behinderungsgrads und die Zahl bestätig-

ter MS-Läsionen im ZNS (MRI). Die Ergebnisse beider Fingolimodstudien sind in Tabelle 2 dargestellt.

Ergebnisse

Beide oral gegebenen Substanzen (Cladribin und Fingolimod) reduzierten signifikant die jährliche Schubrate gegenüber der jeweiligen Vergleichsgruppe (primärer Endpunkt). Auch bei den sekundären Endpunkten (ZNS-Läsionen, Veränderungen im EDSS-Score) zeigen sich Vorteile. Sie sind aber in allen drei Studien hinsichtlich fortschreitender Behinderungen sehr diskret. Der maximale Vorteil von Fingolimod versus Plazebo betrug in FREEDOMS nach einer Behandlung von zwei Jahren 0,16 Punkte auf der EDSS-Skala. Das entspricht weniger als 2 Prozent des Gesamtscores. Ausserdem war er inkonsistent (FREEDOMS und CLARITY positiv, TRANSFORMS negativ).

Unerwünschte Wirkungen (UAW)

Cladribin führte in den zwei Jahren der Beobachtung bei 82,4 und Plazebo bei 73,3 Prozent zu UAW (Number needed to harm = NNH: 11). Bei 8,4 beziehungsweise 9 Prozent wurden diese UAW als schwerwiegend beurteilt (Plazebo: 6,4%). Besonders auffallend waren Veränderungen im Blutbild. Lymphozytopenien traten bei jedem vierten Patienten auf (26,7 vs. Plazebo 1,8%) und 3 Patienten erlitten eine schwere Neutropenie. Bei 1 dieser Patienten exazerbierte eine Tuberkulose. Weitere

Infektionen traten bei 48 Prozent unter Verum und bei 42,5 Prozent unter Plazebo auf. Darunter waren 20 Infektionen mit Herpes zoster und 3 mit Varizellen, alle unter Cladribin. Neue Tumore wurden bei 1,4 beziehungsweise 0,9 Prozent entdeckt (Plazebo: 0), darunter Leiomyome, Melanome, Pankreas-, Zervix- und Ovarialkarzinome.

Unter Fingolimod kam es in FREEDOMS vermehrt zu Bronchitiden und Pneumonien (10 vs. 6%), Anstieg der Leberenzyme (10,5 vs. 7,4%), dosisabhängigen Blutbildveränderungen (11,7 bzw. 6,3% vs. 0,7% unter Plazebo), Hypertonie (6,2 vs. 3,8%) und Bradykardie (2,6 vs. 0,7%) sowie feuchten Makulaödem (1,6 vs. 0%).

Im einjährigen Beobachtungszeitraum von TRANSFORMS kam es unter Fingolimod gegenüber Interferon, insbesondere in der Hochdosisgruppe, zu deutlich mehr schwerwiegenden Ereignissen (10,7 bzw. 7% vs. 5,8% mit Interferon), darunter zu 2 Todesfällen unter hoch dosiertem Fingolimod (Interferon: 0). 1 Patient starb an einer fulminanten Varizella-zoster-Infektion und 1 infolge einer Herpes-simplex-Enzephalitis. Insgesamt traten in der Hochdosisgruppe Fingolimod bei 5,5 Prozent der Patienten Herpesinfektionen auf, in der Gruppe mit 0,5 mg Fingolimod nur bei 2,1 Prozent und in der Interferongruppe bei 2,8 Prozent. In der Hochdosisgruppe wurden auch mehr Melanome diagnostiziert als unter Interferon (10 vs. 5,6%).

Die Zahl der Leukozyten sank unter Fingolimod bei 75 Prozent der Patienten signifikant ab, und bei 7 Prozent fand sich ein mehr als dreifacher Anstieg der Transaminasen (Interferon: 2%). 2 Patienten aus der Fingolimodgruppe starben nach Beendigung der Studie an Aspirationspneumonie beziehungsweise an Brustkrebs. Interferon führte dagegen häufiger zu influenzaartigen Beschwerden (36,9 vs. 3,5%), Myalgien (10,2 vs. 3,3%), Arthralgien (5,6 vs. 3,4%) und Depressionen (7,4 vs. 4,6%). ■

Literatur:

1. Carroll, W.M.: N. Engl. J. Med. 2010, 362, 456.
2. Giovannoni, G., et al. (CLARITY = Cladribine tablets treating multiple sclerosis orally): N. Engl. J. Med. 2010, 362, 416.
3. Kappos, L. et al. (FREEDOMS = FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral therapy in Multiple Sclerosis): N. Engl. J. Med. 2010, 362, 387.
4. Cohen, J.A. et al. (TRANSFORMS = TRial Assessing iNjectable interferon verSus FTY720 Oral in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis): N. Engl. J. Med. 2010, 362, 402.
5. Kurtzke, J.F.: Neurology 1983, 33, 1444.

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Arzneimittelbrief» Nr. 6, Juni 2010. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung der Herausgeber D. von Herrath und W. Thimme.