

## *Stellungnahme Medizin/Therapie Nr. 1 / 2010*

**Stellungnahme des Ärztlichen Beirates der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG), Bundesverband e.V. zum Thema:**

### **Drei abgeschlossene Therapiestudien mit Medikamenten in Tablettenform zur Behandlung der schubförmigen MS**

Kürzlich wurden 3 erfolgreich verlaufene Studien zur Behandlung der MS in der angesehenen Fachzeitschrift „New England Journal of Medicine“ veröffentlicht. Die beiden getesteten Medikamente in Tabletten-Form heißen Cladribin und Fingolimod/FTY 720. Sie führen über jeweils unterschiedliche Wirkungsweisen zu einer verminderten Anzahl von bestimmten Entzündungszellen (sog. T- und B-Lymphozyten) im Gehirn. Hierdurch treten weniger Läsionen und Schübe der MS auf. Cladribin (entwickelt von Merck Serono) und Fingolimod (entwickelt von Novartis) wurden unabhängig voneinander in großen Placebo-kontrollierten Studien weltweit über jeweils 2 Jahre untersucht. In der dritten Studie wurde Fingolimod gegenüber intramuskulärem IFN-b1a (Avonex®, biogenidec) über 12 Monate getestet. Die Ergebnisse aller 3 Studien sind durchaus vielversprechend, aber die ernsteren Nebenwirkungen sind hier wie auch früher bei den zugelassenen, stark wirksamen Substanzen noch schwer abzuschätzen.

#### **1. Cladribin Tabletten versus Placebo: CLARITY Studie**

Der Wirkmechanismus von Cladribin bedingt eine lang anhaltende Reduktion der im Blut zirkulierenden Lymphozyten, ohne andere Abwehrzellen wesentlich in ihrer Funktion zu beeinträchtigen. In der so genannten CLARITY-Studie wurden 2 verschiedene Dosen des Medikamentes getestet. Es wurde jeweils in 2 (niedrige Dosis) oder 4 (hohe Dosis) Zyklen im ersten Jahr und 2 Zyklen im zweiten Jahr für

jeweils nur 4-5 Tage pro Zyklus eingenommen. Jeder Zyklus dauerte 28 Tage. Es fand sich nach 2 Jahren eine relative Reduktion der Schubzahl von 57,6% in der niedrigeren Dosierung und von 54,5% in der höheren Dosierung. Es konnte also mit beiden Dosierungen gut eine Halbierung der Schubzahl erreicht werden. Allerdings war die Schubrate auch bei Placebo-Patienten eher niedrig. Auch nahm die Behinderung bei Patienten unter der Behandlung mit Cladribin weniger stark zu; dem entsprach eine geringere Zunahme der Herde in den Kernspintomographien des Gehirns. Bei insgesamt guter Verträglichkeit fanden sich unter der Cladribin Behandlung häufiger Herpes zoster Infektionen („Gürtelrose“), die bei rechtzeitiger Diagnose allesamt erfolgreich behandelt werden konnten. Daneben wurden 4 Krebserkrankungen, darunter ein Vorstadium eines Gebärmutterhalskarzinoms, beobachtet.

## **2. Fingolimod Tabletten versus Placebo: FREEDOMS-Studie**

Fingolimod/FTY 720 entfaltet seine Wirkung über den so genannten Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor, der den Austritt von aktivierten Entzündungszellen aus den Lymphknoten kontrolliert und damit den nachfolgenden Einstrom dieser Zellen in das Gehirn reguliert. Im Rahmen der so genannten FREEDOMS-Studie wurden 2 verschiedene Dosen des Medikamentes getestet, das im Unterschied zu Cladribin kontinuierlich täglich eingenommen wird. Es fand sich nach 2 Jahren eine relative Reduktion der Schubzahl von etwa 54% in der niedrigeren und 60% in der höheren Dosierung. Ähnlich wie bei der CLARITY-Studie konnte also eine Halbierung der Schubzahl erreicht werden. Ebenso verlangsamte Fingolimod das Voranschreiten der Krankheitsbehinderung und reduzierte die Zahl der entzündlichen Hirnläsionen in seriellen Kernspintomographieaufnahmen.

## **3. Fingolimod Tabletten versus intramuskulärem Interferon-beta 1a: TRANSFORMS-Studie**

In einer weiteren 12 monatigen Studie zur therapeutischen Wirksamkeit von Fingolimod (TRANSFORMS) stellte sich heraus, dass Fingolimod die jährliche Schubrate deutlicher senkt als eine Therapie mit intramuskulär verabreichtem IFN- $\beta$ 1a (Avonex<sup>®</sup>), einer der zugelassenen Standardbehandlungen der schubförmigen MS. So war die Zahl der Schübe für die niedrigere Fingolimod-Dosis um 52% und für die höhere Fingolimod-Dosis um 38% niedriger. Ebenso zeigten kernspintomographische Aufnahmen, dass unter Fingolimod seltener entzündliche Hirnläsionen auftraten. Innerhalb der zwölfmonatigen Studie ergaben sich keine erkennbaren Unterschiede hinsichtlich der Krankheitsprogression.

Generell konnte Fingolimod in beiden Studien eine gute Verträglichkeit bescheinigt werden. Als Besonderheit ist eine vorübergehende Abnahme der Herzfrequenz bei

der Erstgabe zu erwähnen. Unter der höheren Dosierung wurden eine disseminierte Varizella zoster- und eine Herpes simplex-Infektion beobachtet, die beide zu spät erkannt wurden und tödlich endeten. Weiterhin trat bei einigen Patienten ein Makulaödem auf, das in der Mehrzahl der Fälle vollständig rückläufig war. Die Gruppe der in der FREEDOMS Studie mit der niedrigeren (0.5 mg) Dosierung behandelten Patienten erlitt keine dieser schweren Nebenwirkungen.

Sowohl unter der Behandlung mit Cladribin, als auch mit Fingolimod traten vereinzelte Fälle von bösartigen Tumoren auf, ohne dass bisher eine eindeutige Beziehung zum Wirkmechanismus der Präparate festgestellt werden konnte. Derzeit laufende Folgeuntersuchungen gehen diesen für die Nutzen-Risikobewertung der neuen oralen Therapieformen wichtigen Fragestellungen nach und wir erwarten, dass bei Zulassung der Präparate (vermutlich in den nächsten 12 Monaten) umfangreiche Erkenntnisse zur Sicherheit der Medikamente vorliegen. Entsprechende Zulassungsanträge wurden sowohl für Cladribin als auch Fingolimod bei den entsprechenden Behörden in Europa und den USA eingereicht. Wie bei allen stark in das Immunsystem eingreifenden Medikamenten wird nach Zulassung ein intensives Überwachungsprogramm nötig sein, um mögliche seltene schwerwiegende Nebenwirkungen rechtzeitig zu erfassen. Dann wird sich auch zeigen, ob im direkten Vergleich der beiden Präparate die unterschiedliche Steuerbarkeit (lang anhaltender – über 12 Monate nicht mehr steuerbarer Effekt der Cladribintabletten gegenüber der deutlich kürzeren Wirksamkeit von Fingolimod) von Bedeutung ist.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass 17 Jahre nach der Publikation der ersten erfolgreichen Studie mit Beta-Interferonen nun wieder einmal überzeugende Daten für eine effektive verlaufsmodifizierende Therapie der schubförmigen MS mit 2 Medikamenten in Tablettenform (Cladribin und Fingolimod) vorliegen. Die weitere Entwicklung der Sicherheitsdaten bis zur Zulassung dieser Präparate und ein intensives Überwachungsprogramm nach Studienende werden wesentlich zur Klärung beitragen, inwieweit ein breiter Einsatz dieser angenehmer anzuwendenden oralen Medikamente zu rechtfertigen ist und welchen Stellenwert sie gegenüber den derzeit in der Basistherapie etablierten Injektionstherapeutika (Beta-Interferone und Glatirameracetat) einnehmen werden.

**Für den Ärztlichen Beirat der DMSG, Bundesverband e.V.**

Federführend:

Prof. Dr. med Peter Rieckmann,  
Chefarzt der Neurologischen Klinik, Sozialstiftung Bamberg;

Prof. Dr. med. Hans-Peter Hartung,  
Direktor der Neurologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf;

Prof. Dr. med. Orhan Aktas,  
Oberarzt an der Neurologischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf,

und weitere Mitglieder des AEB:

Prof. Dr. med. Ralf Gold,  
Direktor der Neurologischen Klinik am St. Josef-Hospital, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum

Prof. Dr. med. Heinz Wiendl,  
Leiter der Klinischen Forschungsgruppe für Multiple Sklerose und Neuroimmunologie, Neurologische Klinik, Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Prof. Dr. med. Bernhard Hemmer,  
Direktor der Neurologischen Klinik, Klinikum rechts der Isar, TU München

Prof. Dr. med. Klaus V. Toyka  
Direktor der Neurologischen Klinik, Julius-Maximilians-Universität Würzburg

**Literatur:**

- (1) A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, Vermersch P, Chang P, Hamlett A, Musch B, Greenberg SJ; the CLARITY Study Group. N Engl J Med. 2010; 362:416-26. Epub 2010 Jan 20.
- (2) A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P; the FREEDOMS Study Group. N Engl J Med. 2010; 362:387-401. Epub 2010 Jan 20.

(3) Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, de Vera A, Jin J, Stites T, Wu S, Aradhye S, Kappos L; the TRANSFORMS Study Group. N Engl J Med. 2010; 362:402-15. Epub 2010 Jan 20.

**Hannover, den 10. März 2010**

**Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft  
Bundesverband e.V.  
Küsterstr. 8  
30 519 Hannover**

**Tel.: 0511 / 9 68 34 0**

**Fax: 0511 / 9 68 34 50**

**E-mail-Adresse: [dmsg@dmsg.de](mailto:dmsg@dmsg.de)**

**Internet: [www.dmsg.de](http://www.dmsg.de)**