Orales Fingolimod überzeugt in zwei Phase-III-Studien

Wirksamer als die etablierte MS-Basistherapie

— Fingolimod (FTY720), der erste Vertreter einer neuen Klasse von Sphingosin-1-Phosphat-(S1P-)Rezeptormodulatoren, ist signifikant überlegen in der Reduktion der Krankheitsaktivität der multiplen Sklerose (MS) und der Behinderungsprogression im Vergleich zu Interferon beta-1a. Dies zeigen die kürzlich publizierten Studien TRANSFORMS und FREEDOMS.

Die im renommierten New England Journal of Medicine veröffentlichten Studien mit insgesamt 2564 Patienten unterstreichen die Bedeutung dieses neuen Therapieansatzes nicht nur aufgrund der immunmodulatorischen Überlegenheit gegenüber einem etablierten Basistherapeutikum. Wichtig ist auch die hohe Konsistenz der Studiendaten.

MS-Herde im Schädel-MRT eines 24-jährigen Patienten.

unter Fingolimod 1,25 mg häufiger als unter 0,5 mg und Interferon beta-1a. Die Ge-

samtinfektionsrate einschließlich schwerer Infektion war im Vergleich zu Placebo nicht erhöht. In 13 Fällen traten Makulaödeme auf – vor allem unter Fingolimod 1,25 mg –, die in zehn Fällen binnen sechs Monaten nach Absetzen reversibel waren. Es gab keinen Hinweis auf eine erhöhte Inzidenz von Tumoren, so die Autoren der FREEDOMS-Studie. Weitere unerwünschte Ereignisse waren unter anderem eine dosisabhängige transiente Verringerung der Herzfrequenz sowie erhöhte Leberenzymwerte.

■ Dr. Alexander Kretzschmar

Quellen: Cohen JA et al. N Engl J Med 2010;362:402–415; Kappos L et al. N Engl J Med 2010;362(5):387–401; Chun J et al. Clin Neuropharmacol 2010 (Epub ahead of print)

Weniger Schübe als mit Interferon ...

In der TRANSFORMS-Studie betrug die Schubrate 0,16 unter Fingolimod 0,5 mg, 0,20 unter Fingolimod 1,25 mg sowie 0,33 unter Interferon beta-1a 30 µg/w (jeweils $p < 0,001$). In der FREEDOMS-Studie waren beide Fingolimoddosierungen signifikant wirksamer (jährliche Schubrate 0,5 mg: 0,18; 1,25 mg: 0,16; Placebo: 0,40; jeweils $p < 0,001$ vs. Placebo). Eine signifikante Überlegenheit zeigte sich auch bei der im MRT nachweisbaren Läsionslast als Indikator für die Krankheitsaktivität. Das Risiko einer Behinderungsprogression war in beiden Studien unter Fingolimod 0,5 mg und 1,25 mg signifikant geringer als in der Vergleichsgruppe.

In beiden Studien verzeichneten die mit Fingolimod behandelten Patienten einen deutlich geringeren Rückgang des Gehirnvolumens. Es ist noch unklar, ob dies eine Folge der besseren immunmodulatorischen Wirkung ist oder ein Hinweis auf neuroregenerative und -protektive Effekte, wie sie für Fingolimod in präklinischen Studien gezeigt wurden.

... aber nicht mehr Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse traten unter Fingolimod vergleichbar häufig auf wie unter Interferon beta-1a. Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse waren

Wearing-off unter Levodopa

Frühzeitige Therapieoptimierung, langfristiger Vorteil

— Bei Parkinsonpatienten mit Anzeichen von Wearing-off unter Levodopa sollte die Therapieoptimierung nicht zu lang hinausgezögert werden. Bei frühzeitiger Kombination mit dem COMT-Hemmer Entacapon bewahren die Patienten einen besseren funktionellen Status als bei einer späteren Therapieaufstockung. Darauf deuten die Ergebnisse einer gepoolten Analyse von drei randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studien und ihren offenen Anschlussbeobachtungen hin.

Insgesamt waren 848 Parkinsonpatienten mit ungefähr zehnjähriger Krankheitsgeschichte und Wearing-off-Symptomatik an den Studien beteiligt. Zu Beginn der Doppelblindphase erhielten die Patienten unter Levodopa/DDCI-Therapie zusätzlich entweder 200 mg Entacapon (Early-Start-Gruppe) oder Placebo (Delayed-Start-Gruppe) für einen Zeitraum von sechs Monaten. Danach wurden alle Patienten offen mit Levodopa/DDCI/Entacapon weiterbehandelt. Im Score des

UPDRS-Teil III (Ausgangswert 24,2 bzw. 24,3 Punkte) bestand schon nach zwölf Monaten ein signifikanter Unterschied von 1,3 Punkten zugunsten der Early-Start-Gruppe. Dieser Vorteil blieb auch fünf Jahre nach Therapiebeginn noch erhalten. Eine mögliche Erklärung für den lang anhaltenden Nutzen ist, dass die Funktion der Basalgangliennetzwerke früher verbessert wird.

Die Therapie mit Levodopa/Carbidopa plus Entacapon kann mit einer einzigen Tablette (Stalevo®) erfolgen. Der Zusatz von Entacapon erhöht die Plasmahalbwertszeit von Levodopa und sorgt daher für eine gleichmäßigere Versorgung des Gehirns mit der Dopaminvorstufe. Die Fixkombination ist in sechs Dosisstärken erhältlich, die einen individuell auf den Patienten abgestimmten Behandlung ermöglichen.

■ BS

Quelle: Nissinen H et al. Eur J Neurol 2009;16:1305–1311; Orion Pharma