Abschließende Ergebnisse der INFORMS-Studie zur primär chronisch progredienten Multiplen Sklerose

Fingolimod bei PPMS nicht wirksam

Fragestellung: Ist Fingolimod neben der Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose (MS) auch in der Behandlung der primär chronisch progredienten MS (PPMS) wirksam?

Hintergrund: Fingolimod hat in Phase-II-Studien in einer Dosierung von 1,25 mg und 0,5 mg einmal pro Tag sowie in drei großen Phase-III-Studien gezeigt, dass es sowohl die jährliche Schubrate als auch die Behinderungsprogression, ebenso wie alle wichtigen Kernspinparameter wirksam reduzieren kann. Darüber hinaus wurde im direkten Vergleich mit Interferon beta-1a ebenfalls eine therapeutische Überlegenheit nachgewiesen. Unklar war jedoch, ob der Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptormodulator auch in der Behandlung von Patienten mit PPMS wirksam sein könnte.

Patienten und Methodik: INFORMS ist eine multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, die ausschließlich Patienten mit PPMS einschloss. Es beteiligten sich 148 Zentren in 18 Ländern. Die Randomisierung erfolgte 1:1 in die Placebo- oder die Fingolimod-Gruppe. Initial waren Patienten in eine Dosierung von 1,25 mg/Tag oder Placebo (Kohorte 1) randomisiert worden. Nach einem Protokoll-Amendment am 19. November 2009 wurden Patienten jedoch einheitlich auf eine Dosierung von 0,5 mg gesetzt, während die Placebopatienten weiterhin Placebo erhielten. Danach erfolgte die Randomisierung in eine 0,5-mg-Fingolimod-

Lublin F, Miller DH, Freedman MS et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): A Phase-III-randomized-double blind placebo-controlled Trial. Lancet 2016; 387: 1075 – 84

oder Placebogruppe (Kohorte 2). Die wichtigsten Einschlusskriterien waren ein Alter zwischen 25 und 65 Jahren, die klinische Diagnose einer PPMS, mindestens ein Jahr oder mehr Krankheitsprogression sowie zwei der folgenden Kriterien: positive MRT-Befunde im Gehirn, positive spinale MRT-Befunde oder positive oligoklonale Banden im Liquor. Zusätzliche Einschlusskriterien waren eine Erkrankungsdauer von zwei bis zehn Jahren und der objektive Nachweis einer Krankheitsprogression in den zwei vorherigen Jahren. Primäres Outcome-Kriterium war ein kombinierter Endpunkt aus Veränderungen des EDSS, dem Timed 25-Foot-Walk-Test sowie dem Nine-Hole-Peg-Test zur Beurteilung der dreimonatigen Krankheitsprogression.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 970 Patienten eingeschlossen, dabei 147 Patienten in die Gruppe mit 1,25 mg Fingolimod, 336 Patienten in die Gruppe mit 0,5 mg Fingolimod sowie 133 und 354 Patienten (Kohorten 1 und 2) in die Placebogruppe. Die Baseline-Charakteristika waren über die Gruppe hinweg sehr ähnlich. Es handelte sich zu 48 % um Frauen mit einem mittleren Alter von 48,5 Jahren und einem mittleren EDSS von 4,67. Dabei waren 87 % der Patienten frei von Gadolinium aufnehmenden Herden. Am Ende der Studie zeigten sich im Hinblick auf die drei Monate bestätigte Krankheitsprogression keinerlei Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen. Die Sicherheitsergebnisse waren generell identisch mit den Sicherheitsdaten, die bereits aus den Phase-III-Studien mit Fingolimod bei Patienten mit schubförmiger MS bekannt waren. Lymphopenien traten bei 6 % der Patienten in der Fingolimod-Gruppe auf.

Schlussfolgerung: Orales Fingolimod ist in der Behandlung der PPMS nicht wirksam.

– Kommentar von Volker Limmroth, Köln

Interessantes und ernüchterndes Ergebnis zugleich

Offensichtlich wirkt Fingolimod nicht bei Patienten mit primär chronisch progredienter MS (PPMS). Auch die – hier nicht im einzelnen referierten – Subgruppenanalysen blieben leider negativ. Lediglich bei Patienten mit mehreren Gadolinium anreichernden Herden bestand die statistisch nicht signifikante Tendenz einer stärkeren Reduktion der Gad⁺-Herde. Im Hinblick auf den vermeintlichen Wirkmechanismus der Substanz, der Freisetzungsreduktion aktivierter Lymphozyten aus lymphatischen Gewebe, muss geschlossen werden, dass aktivierte Lymphozyten bei der primär chronisch progredienten MS offensichtlich keine Rolle spielen, zumindest wenn die Erkrankungscharakteristika (Durchschnittsalter 48 Jahre etc.) der Patientenkohorte dieser Studie entsprechen. Es passt (leider) gut in unsere pathophysiologischen Vorstellungen, dass die fortgeschrittenen Abschnitte der PPMS eben weniger oder gar nicht inflammatorisch, sondern neurodegenerativ sind. Es ist daher auch wenig wahrscheinlich, dass an-

dere im wesentlichen antiinflammatorische Substanzen bei der PPMS wirksam sind. Eine grundlegende Therapie der PPMS muss also bei Substanzen gesucht werden, die neurodegenerative Prozesse unterbrechen können. In diesem Bereich ist die Gruppe der Kandidaten derzeit allerdings noch sehr überschaubar.

Prof. Dr. med. Volker Limmroth, Köln-Merheim

Chefarzt der Klinik für Neurologie und Palliativmedizin Köln-Merheim
E-Mail: LimmrothV@kliniken-koeln.de