

Fingolimod: Beginn einer neuen Ära in der MS-Therapie

Kapsel statt Spritze und völlig neues Wirkprinzip

Der selektive Immunmodulator Fingolimod erweitert seit März 2011 das Therapiespektrum für Patienten mit Multipler Sklerose (MS) nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ. Der von den Betroffenen möglicherweise am meisten begrüßte Unterschied zu den anderen spezifischen MS-Medikamenten ist die orale Darreichungsform. Die Option, einmal täglich eine Kapsel einnehmen zu können, statt sich wie bisher ein- oder mehrmals wöchentlich eine Injektion setzen zu müssen, erleichtert ihnen die Integration der Therapie in den Alltag und unterstützt ihre dauerhafte Compliance.

Fingolimod (Gilenya®) bietet gegenüber den etablierten MS-Basistherapeutika nicht nur den Vorteil eines patientenfreundlicheren Applikationsmodus, sondern auch eine höhere Chance auf Verringerung der Krankheitsaktivität.

Vorteil bei hochaktiver MS

In der TRANSFORMS-Studie, dem doppelblinden Vergleich des Newcomers mit dem Basistherapeutikum Interferon beta-1a (als einmal wöchentliche intramuskuläre Injektion/Avonex®) senkte Fingolimod in der zugelassenen Dosis von 0,5 mg/Tag die jährliche Schubrate etwa doppelt so stark (relative Risikoreduktion von 52%) [1].

Wie eine aktuelle Subgruppenanalyse zeigt, gilt dieser Vorteil auch für schwere Krankheitsexazerbationen (Abbildung 1) [2]. Das ist insofern von hoher klinischer und sozialpolitischer Relevanz, als dass gerade Schübe, die mit einer starken, eventuell sogar persistenten, Behinderungszunahme einhergehen oder die Alltagsaktivitäten auf andere Weise einschränken, für die Betroffenen und ihre Familien sehr traumatisierend sind und der damit meist assoziierte zusätzliche medizinische Aufwand eine höhere Belastung für die Gesundheitssysteme darstellt.

Welche Perspektive Fingolimod Nonrespondern auf eine Basistherapie mit einem Betainterferon, Glatirameracetat oder Natalizumab bietet, wird durch eine weitere differenzierte Auswertung der »TRANSFORMS«-Studie deutlich. Das Kriterium refraktäre hoch aktive MS hatten bei der Rekrutierung 30,4

bzw. 34,1% der Patienten erfüllt. Nach einem Jahr war der Anteil im Fingolimod-Arm auf 1,6% zurückgegangen, im Betainterferon-Arm dagegen nur auf 12,1% [3].

Gut charakterisiertes Sicherheitsprofil

Auch in puncto Sicherheit und Verträglichkeit scheint Fingolimod Vorteile zu bieten. Stützen kann man sich dabei auf die Erfahrungen bei fast 6.000 MS-Kranken mit einer Beobachtungsdauer von bis zu sieben Jahren. Die placeboähnliche Nebenwirkungsinzidenz hängt vermutlich mit dem völlig anderen immunmodulatorischen Wirkprinzip zusammen. Die innovative Zielstruktur, die durch Fingolimod moduliert wird, ist der S1P-Rezeptor (Sphingosin-1-Phosphat) auf der Oberfläche von in die MS-Pathologie involvierten Zellpopulationen. Das führt zu einer reversiblen Umverteilung der im Blut zirkulierenden Lymphozyten in die Lymphknoten, ohne dabei die physiologischen Funktionen des Immungedächtnisses gewebsständiger Lymphozyten zu beeinträchtigen.

Auch die Sorge vor einer erhöhten Infektanfälligkeit ist unberechtigt. Trotz Abnahme der Lymphozytenzahl auf etwa 30% des Ausgangswerts waren bakterielle und virale Infektionen unter der Behandlung mit Fingolimod 0,5 mg/Tag nicht häufiger als unter der Behandlung mit Interferon beta-1a oder der Einnahme von Placebo [4].

|Gabriele Blaeser-Kiel|

1. TRANSFORMS = Trial Assessing Injectable Interferon versus FTY720 Oral in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. Cohen JA et al. N Engl J Med 2010; 362: 402-415.

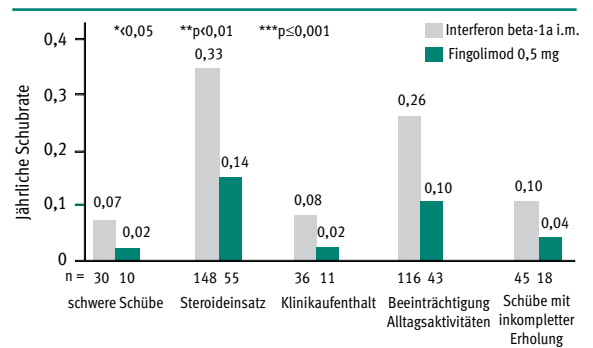


Abb. 1: Fingolimod (Gilenya®) verhindert mehr schwere Schübe als Interferon beta-1a (Avonex®) (Subgruppenanalyse der TRANSFORMS-Studie) (Quelle: Haas J et al. [2])

Patientenregister PANGAEA gestartet

Um herauszufinden, ob Fingolimod (Gilenya®) die in kontrollierten Studien geweckten hohen Erwartungen auch unter den heterogenen Bedingungen des Praxisalltags erfüllt, hat Novartis in Abstimmung mit den Gesundheitsbehörden das Patientenregister PANGAEA (Post-Authorization Non-interventional German safety study of GILENYA® in MS patients) initiiert. Ziel ist das systematische Sammeln und Auswerten von Daten zur Sicherheit und Akzeptanz der Therapie mit Fingolimod im Langzeitverlauf. Alle MS-Zentren sind zur Teilnahme eingeladen. Gemeldet werden können Patienten mit schubförmig remittierender MS, die entweder neu auf Fingolimod eingestellt werden oder die bereits im Rahmen klinischer Studien mit Fingolimod vorbehandelt sind. Geplant ist die Beobachtung von etwa 4.000 MS-Kranken über fünf Jahre. In einer Substudie zur Pharmakoökonomie mit etwa 800 Patienten werden zusätzlich Lebensqualität, Compliance und Therapiezufriedenheit der Betroffenen erfasst sowie der direkt und indirekt mit der Erkrankung zusammenhängende Ressourcenverbrauch bewertet.

2. Haas J et al. Poster P902 beim 21st ENS-Meeting 2011.
3. Cohen JA et al. Poster P901 beim 21st ENS-Meeting 2011.
4. Collins W et al. Vortrag O210 beim 21st ENS-Meeting 2011.

Quelle: Satellitensymposium »Fingolimod: MS Treatment Transformation« beim 21st Meeting of the European Neurological Society (ENS) am 30. Mai 2011 in Lissabon. Veranstalter: Novartis Pharma

Individuelle Hilfsmittel unterstützen Basistherapie der MS

Adhärenz geht alle an: Lösungen zur Therapieoptimierung

Früh und konsequent durchgeführt, kann eine Basistherapie mit Interferon beta-1a s. c. (Rebif®) die Zahl der MS-Schübe um ein Drittel reduzieren und die klinische Prognose der Betroffenen signifikant verbessern [1]. »Was aber nützt die wirkungsvollste Therapie, wenn der Patient sie nicht befolgt?«, fragte Prof. Dr. med. Tjalf Ziemssen im Rahmen eines Pressegesprächs im Dresdener MS-Zentrum und machte damit auf die hohe Rate therapieuntreuer MS-Patienten aufmerksam. Ein bedarfsorientiertes Dosisregime, neue Injektoren und Patientenbetreuungsprogramme sollen Behandler nun dabei unterstützen, ihr Therapiemanagement stärker auf die individuellen Bedürfnisse der einzelnen Patienten abzustimmen: Auf diese Weise lassen sich therapeutisch »Treuepunkte« sammeln und Gefahren der Nonadhärenz – wie ein erhöhtes Schubrisiko – früher abwenden.

»Drugs don't work in patients who don't take them« – dieses Zitat des amerikanischen Mediziners C. Everett Koop sei gerade bei Patienten mit Multipler Sklerose in hohem Maße aktuell, erklärte Ziemssen. Seiner Erfahrung nach halten lediglich 4 % der behandelten Patienten ihren Therapieplan ein – die übrigen Betroffenen sind durch ihre Nonadhärenz stark gefährdet, weitere Schübe zu erleiden.

Adhärenz: Ein multikausales Konstrukt

Warum so viele MS-Patienten die krankheitsmodifizierende Basistherapie abbrechen oder nur unregelmäßig applizieren, hat Ziemssen zufolge verschiedene Ursachen. Als ein wichtiger Parameter habe sich die immer frühere Diagnose herauskristallisiert:

Diese sei zwar das entscheidende Ziel für eine günstige Prognose, so der Neurologe, jedoch seien viele der Patienten, die bei ihm vorstellig werden, noch weitgehend symptomfrei und wiesen lediglich ein pathologisches MRT oder Sensibilitätsstörungen auf. Solch scheinbar »gesunde« Patienten von der Notwendigkeit einer immunmodulatorischen Therapie zu überzeugen, gestalte sich in der klinischen Praxis als Herausforderung. Auch unrealistische Erwartungen an die Therapie, eine subjektiv empfundene Unwirksamkeit der Behandlung oder die Angst vor dem Spritzen beeinträchtigen die Adhärenz der Patienten.

Schnelle Wirkung, optimierte Dosen und flexible Injektion fördern Treue

Um Betroffene von Anfang an vom Nutzen einer Behandlung zu überzeugen, riet Ziemssen zu einem möglichst schnell wirksamen Therapeutikum. Die immunmodulatorische Basistherapie mit Interferon beta-1a (s. c.) reduziere z. B. bereits nach vier Wochen die Anzahl aktiver Läsionen signifikant [2]. Die Zahl der Schübe könne auf diese Weise gesenkt, ihre Schwere gemindert und der Übergang in eine sekundäre Progredienz verlangsamt werden, berichtete der Referent. Die Interferon-Therapie reicht zudem über weite Phasen der Erkrankung zur Symptomkontrolle aus, da sich das Dosisregime bei Bedarf modifizieren lässt: Bei Nebenwirkungen könne die Dosis reduziert oder zur therapeutischen Optimie-

rung eine Hochdosistherapie angestrebt werden (s. Abb. 1). Neue Injektionssysteme wie der vorgefüllte Einmal-Pen RebiDose™ unterstützen die Patienten zusätzlich in ihrem Spritzenmanagement.

Individuelle Bedürfnisse ernst nehmen

Da gerade die ersten zwei Jahre einer Basistherapie hinsichtlich der Therapietreue als kritisch gelten, riet Ziemssen in dieser Phase zu erhöhter Aufmerksamkeit und engem Kontakt zu den Erkrankten. Betroffene einer MS seien meist junge, mündige Patienten: Sie möchten in Entscheidungsprozesse rund um ihre Erkrankung eingebunden werden. Wer als Behandler realistische Erwartungen setzt, Nebenwirkungen ernst nimmt und behandelt, auf individuelle Bedürfnisse eingeht und auch Angehörige einbezieht, setze eine gute Grundlage für die erfolgreiche Therapie, so der Referent. Betreuungsprogramme mit speziell geschulten MS-Schwestern (z. B. RebiSTAR®) können zusätzlich helfen, Patienten und ihr soziales Umfeld zu unterstützen und die Arzt-Patient-Beziehung zu festigen. Adhärenzsteigerungen um bis zu 30 % sind so möglich [3].

Das Wissen um solche Hilfsangebote sei bei Patienten therapieentscheidend, betonte der Neurologe. Je komfortabler die Injektion, je bedarfsorientierter die Betreuung, desto größer falle die Therapietreue aus. »Ärzte müssen künftig lernen, mit dem Thema Nonadhärenz umzugehen«, schloss Ziemssen. Es gelte, vorhandene Kräfte möglichst synergistisch zu nutzen, um Patienten individuell für ihre Therapie zu motivieren.

[Julia Schmidt]

1. Uitdehaag B. Ther Adv Neurol Disord 2011; 4 (1): 3-14.
2. Stefano de N et al. Mult Scler 2010.
3. Ries S et al. Nervenheilkunde 2008; 27: 781-868.

Quelle: Meet-the-Clinic »Wegweiser für mehr Adhärenz: Individuelle Behandlungskonzepte in der MS-Therapie am 21. Juli 2011 in Dresden. Veranstalter: Merck Serono GmbH

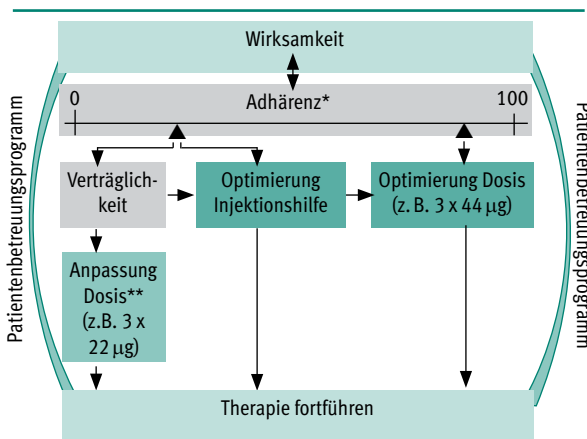


Abb. 1: Algorithmus Therapieoptimierung am Beispiel Interferon beta-1a s. c. (*Steinberg SC et al. 2010; 30: 1-12; **ggf. Verwendung einer Startpackung (z. B. 8,8–22 µg)

Multiple Sklerose

Neues Mundspray lindert MS-induzierte Spastiken

Ein Großteil der Patienten mit Multipler Sklerose entwickelt im Verlauf der Erkrankung Spastiken, die die Bewegung einschränken, oft als sehr schmerzhaft erlebt werden und nicht zuletzt die Lebensqualität beeinträchtigen. Ein Oromukosalspray, das ab Juli 2011 auf den deutschen Markt kommt, bringt Linderung.

Die aktuell eingesetzten Substanzen zur Behandlung MS-induzierter Spastiken wie Baclofen, Gabapentin oder Ibuprofen verringern das Problem nur wenig bis gar nicht, erklärte Prof. Dr. Jürgen Koehler, Kempfenhausen. Somit fehlte bisher ein durchschlagendes Medikament, mit dem sich Muskelkrämpfe, Schmerzen und Abgeschlagenheit effektiv lindern lassen. Ansatzpunkt für die neue Behandlungsoption ist das Endocannabinoidsystem. Endocannabinoide, so Koehler, spielen eine wichtige Rolle bei der neuronalen und neuromuskulären Signalübertragung und sind beim Auftreten von Spastiken drastisch verändert. Der Endocannabinoid-System-Modulator Sativex® wirkt auf das aus dem Gleichgewicht geratene System und lindert somit die Schwere der Symptome. Die antispastische Wirkung des Phytocannabinoids beruht auf den Bestandteilen Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol, die sich synergistisch ergänzen. Zugelassen ist Sativex® als Zusatzbehandlung zur Verbesserung von Symptomen bei MS-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik. Voraussetzung ist, dass die Patienten nicht angemessen auf eine andere an-

tispastische Therapie angesprochen haben und dass sich die Symptome der Spastik bei einem Anfangstherapieversuch bessern.

Spastiken gelindert und in der Frequenz verringert

In einer Phase-III-Zulassungsstudie von Novotna et al. erhielten sämtliche 572 Patienten mit MS und refraktärer Spastik während einer vierwöchigen einfach verblindeten Phase A das Oromukosalspray. Von diesen Patienten erfüllten 241 das vorgegebene Responsekriterium, definiert als Rückgang des NRS spasticity Score um mindestens 20%. In diesem Kollektiv verbesserte sich die Spastiksymptomatik innerhalb der vier Wochen um durchschnittlich -3 NRS-Punkte. In der darauffolgenden randomisierten placebokontrollierten Phase B über bis zu 16 Wochen behielt der Teil der 241 Patienten, der weiterhin Verum bekam, den verbesserten Zustand bei, während sich die anderen wieder verschlechterten. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war signifikant ($p=0,0002$). Von den in Phase B mit Sativex® behandelten Patienten hatten sich 74% gegenüber dem Ausgangszustand vor Phase A um min-

destens 30% verbessert ($p=0,0003$), berichtete Koehler. Sekundäre Wirkungsparameter wie Spasmenfrequenz, Schlafunterbrechung, Barthel ADL (Activities of daily Living) und GIC (Global Impression of Change) hatten sich signifikant zu Gunsten des Mundsprays verändert.

Die optimale Tagesdosis bestand in den Zulassungsstudien aus acht Sprühstößen. Als Maximum sollten zwölf Sprühstöße nicht überschritten werden, erläuterte Farid Taha, Geschäftsführer Almirall in Deutschland, Österreich und der Schweiz. Bei jeder Anwendung sollte die Substanz auf eine andere Stelle der Mundschleimhaut gesprüht werden. Die optimale Dosierung erreicht der Patient durch schrittweises Auftitrieren.

Als häufigste Nebenwirkungen nannte Koehler Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Schwindelgefühl und Übelkeit. Kontraindiziert ist das Mundspray bei Patienten unter 18 Jahren und während Schwangerschaft und Stillzeit. Außerdem sollte Sativex® nicht angewendet werden bei bekannter Schizophrenie oder anderen Psychosen in der Vorgeschichte beziehungsweise in der Familie, da es diese Krankheiten fördern kann. Dass die Patienten eine Abhängigkeit entwickeln, ist nach Angaben von Koehler unwahrscheinlich. Nach Absetzen einer Langzeittherapie kommt es bei manchen Patienten zu Schlaf-, Gefühls- oder Appetitstörungen. | Martin Bischoff |

Presse-Roundtable »Almirall Hermal GmbH stellt neue Therapieoption für MS-induzierte Spastik vor«, München, 25. Mai 2011

kurz berichtet...

Dabigatranetexilat erhält Zulassung zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern

Gut 50 Jahre haben Patienten mit Vorhofflimmern und Schlaganfallrisiko auf eine Alternative zu Vitamin-K-Antagonisten gewartet. Mit der Zulassung von Dabigatranetexilat (Pradaxa®) zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien am 4. August 2011 hat das Warten ein Ende.

Der orale Thrombin-Inhibitor bietet gegenüber Vitamin-K-Antagonisten den Vorteil einer sicheren, vorhersagbaren Gerinnungshemmung: Häufiges Gerinnungsmonitoring entfällt ebenso wie ständige Dosisanpassungen. Auch Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln oder anderen Pharmaka sind unter dem neuen Wirkstoff selten.

Die Zulassungserweiterung von Dabigatranetexilat beruht auf den Ergebnissen der RE-LY-Studie (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy), an der über 18.000 Patienten mit Vorhofflimmern und erhöhtem Schlaganfallrisiko teilnahmen. Die Substanz wurde im Rahmen der Untersuchung in zwei Dosierungen (2x 150 mg oder 110 mg/Tag) mit gut kontrolliertem Warfarin verglichen. Das Ergebnis: Die höhere Dabigatranetexilat-Dosierung senkte das Risiko für Schlaganfälle und systemische Embolien gegenüber Warfarin signifikant um 35%. Das Risiko für lebensbedrohliche und intrakranielle Blutungen nahm zudem deutlich ab. Die 110-mg-Dosis verhinderte Schlaganfälle ebenso wirksam wie Warfarin, verursachte aber deutlich weniger Blutungen.

Wie der Hersteller bekanntgab, soll die neue Therapie Ärzten und Patienten mit Vorhofflimmern in ganz Europa schnellstmöglich zur Verfügung stehen.

Quelle: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG