

Unabhängiges  
Informationsblatt



Gegründet von  
H. Herxheimer, M. Schwab,  
H.-W. Spier  
Herausgeber  
Dietrich von Herrath,  
Wolf-Dieter Ludwig,  
Walter Thimme

Schriftleitung  
Dietrich von Herrath, Wolf-Dieter Ludwig,  
Wolfgang Oelkers, Thomas Schneider,  
Jochen Schuler, Walter Thimme  
Mitarbeiter  
Josefa Lehmknecht, Andreas Michalsen,  
Gisela Schott

Jahrgang 44  
Nr. 6  
Berlin  
Juni 2010

## Rezidivprophylaxe bei schubförmig-remittierender Multipler Sklerose mit Cladribin oder Fingolimod [CME]

**Zusammenfassung:** 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 Placebo bzw. Interferon beta-1a und die Zahl der ZNS-Läsionen im MRI im Beobachtungszeitraum von 1-2 Jahren vermindert. Ob dieser Effekt jedoch anhält und ob die körperlichen Behinderungen unter dieser Therapie spürbar geringer fortschreiten als unter Placebo, geht aus den drei neuen Studien nicht hervor. Langzeituntersuchungen, z.B. in Registern, sind daher unbedingt notwendig. Dem möglichen Nutzen stehen teils 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, Evidenz geschaffen und von der Industrie nicht nur auf klinische Forschung, sondern auch auf die Praxis der Medizin Einfluss genommen wird, zeigen drei jüngst im N. Engl. J. Med. 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®) vs. Placebo 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“. Vier von elf 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 und maximal 5,5 Punkte auf der Ex-

## Inhalt

Rezidivprophylaxe bei schubförmig-remittierender Multipler Sklerose mit Cladribin oder Fingolimod . . . .	41
Zunehmende Bedeutung des HbA <sub>1c</sub> -Werts zur Diagnose von neuem Diabetes mellitus . . . . .	43
Medikamentöse Behandlung der nicht-alkoholischen Fettleber-Hepatitis . . . . .	44
Was tun bei nekrotisierender Pankreatitis? . . . . .	45
Langzeit-Medikation mit Metformin senkt die Vitamin-B <sub>12</sub> -Konzentration im Serum . . . . .	46
Indikationen für das Heilfasten . . . . .	46
Ein Ausschuss des US-Senats verurteilt die Art der Vermarktung von Avandia® durch die Herstellerfirma GlaxoSmithKline (GSK) . . . . .	47
Leserbrief: Chronische lymphatische Leukämie bei älteren Patienten . . . . .	48

Dosisangaben ohne Gewähr!

expanded Disability Status Scale von Kurtzke (EDSS; s. Tab.1) haben. Der mittlere EDSS-Score betrug 2,9.

Ausgeschlossen wurden u.a. Patienten mit auffälligen Blutbildveränderungen (Thrombozytopenie, Neutropenie), weil Cladribin bekannterweise solche Schäden verursachen kann. Die Patienten wurden in einem dreiarmligen Design zwei Jahre lang mit Cladribin oral in zwei Dosierungen oder mit Placebo behandelt. Die kumulativen Dosen Cladribin 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 einer oder zwei 10 mg-Tabletten, einmal täglich) bzw. Placebo wurde in kurzen Behandlungszyklen (die ersten vier oder fünf Tage einer 28-tägigen Periode) verabreicht. Die komplizierten Behandlungsschemata sind der Fig. 1 des „Supplementary Appendix“ der Publikation einzusehen). Primärer Endpunkt war die Häufigkeit von Schüben der MS nach zwei Jahren (96 Wochen). Die Ergebnisse sind in Tab. 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 Placebo und in der TRANSFORMS-Studie (4) gegen Interferon beta-1a i.m. Interessanterweise ist der Erstautor von FREEDOMS auch der Letztautor von TRANSFORMS. Dieser Autor gibt im Übrigen nicht weniger als 19 Firmen an, von denen er Beraterhonorare bezieht. In beiden Studien sind wiederum vier Autoren Firmenangehörige von Novartis, und in beiden Studien wurden die Daten ebenfalls exklusiv vom Studien-sponsor 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.

Zs B  
1375  
ZB MED