

Fingolimod: die orale Alternative zu Interferon beta mit hoher Wirksamkeit und Sicherheit bei Multipler Sklerose

Müller-Löbnitz C

ZUSAMMENFASSUNG

Seit kurzem steht mit Fingolimod eine bedeutende orale Behandlungsoption für die Multiple Sklerose zur Verfügung. Fingolimod hat einen völlig anderen Wirkmechanismus als bisherige Therapien. Die Substanz bindet an den Sphingosin-1-Rezeptor auf den Lymphozyten, blockiert die Lymphozyten-Migration aus den Lymphknoten und reduziert dadurch die Infiltration pathogener Lymphozyten in das zentrale Nervensystem. Von besonderem Interesse sind darüber hinaus die in experimentellen Studien beobachtete Förderung der Entwicklung neuronaler Vorläuferzellen sowie Remyelinisierungen, die für weitergehende, direkte neuroregenerative Fingolimod-Effekte sprechen.

Zwei große klinische Phase-III-Studien demonstrierten die hohe klinische Wirksamkeit von Fingolimod bei schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose. Eine orale Fingolimod-Dosis von 0,5 mg/Tag senkte die Schubrate auf weniger als die Hälfte sowohl im Vergleich zu Placebo als auch im Vergleich zu Interferon-beta 1a. Der Prozentsatz schubfreier Patienten war mit Fingolimod ebenfalls signifikant höher als in beiden Vergleichsgruppen.

Die klinische Wirksamkeit von Fingolimod korrelierte mit einer deutlichen Abnahme der Entzündungsaktivität im zentralen Nervensystem. Bei den MRT-Untersuchungen hatten Fingolimod-Patienten signifikant weniger Gadolinium-positive T1-Läsionen und auch weniger T2-Läsionen als Interferon-beta 1a- oder Placebo-Patienten.

Fingolimod erwies sich in den klinischen Studien bei einer Behandlungsdauer von bis zu 36 Monaten als sicher. In einigen Fällen wurden Bradykardien beobachtet, die sich aber nur nach der ersten Fingolimod-Dosis zeigten. Bei Therapiefortsetzung wurden keine persistierenden EKG-Veränderungen festgestellt.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Fingolimod ist eine neue, effektive und sichere Behandlungsoption mit oraler Applikation für die schubförmig remittierend verlaufende Multiple Sklerose und hat das Potenzial, die etablierten Standardtherapien abzulösen.

Schlüsselwörter: Fingolimod · Lymphozyten · Magnetresonanztomographie · Multiple Sklerose · Neuroprotektion schubförmig remittierend · Schubrate · Sphingosin-1-Rezeptor

EINLEITUNG

Die Multiple Sklerose (MS, Enzephalomyelitis disseminata) ist nicht nur die häufigste degenerative Erkrankung des Nervensystems in Deutschland, sondern auch die wichtigste Ursache für schwere neurologische Behinderungen junger Erwachsener.¹ Die deutsche Prävalenz wird auf etwa 150 pro 100.000 Einwohner geschätzt.² Das entspricht mehr als 120.000 Betroffenen.

Die Krankheit verläuft entweder primär progredient oder schubförmig remittierend und führt zu einer fortschreiten-

den chronisch-entzündlichen Entmarkung des Zentralnervensystems. Die Entmarkungsherde können über die gesamte weiße Substanz von Gehirn und Rückenmark verteilt sein und sehr unterschiedliche Symptome zur Folge haben.

Die Entwicklung moderner Behandlungsmöglichkeiten der MS konzentriert sich auf die schubförmig remittierende Form. Seit einigen Jahren ist es möglich, den Verlauf der schubförmig remittierenden MS durch Interferone und spezifische monoklonale Antikörper zu verzögern. Die Wirksamkeit der Basistherapien ist aber begrenzt: Sie stoppen

die Progression in den meisten Fällen nicht und führen zu keiner Heilung. Außerdem müssen alle bedeutenden bisherigen MS-Therapien injiziert werden.

Nach wie vor besteht deshalb ein großer Bedarf für neue, effektivere Behandlungsmöglichkeiten der MS. Diese Therapien sollten die Progression stoppen oder stärker verzögern als die bisher verfügbaren Arzneimittel und nach Möglichkeit oral applizierbar sein.

Kürzlich wurde Fingolimod von der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) zugelassen. Fingolimod ist ein oral zu verabreichender Wirkstoff für die krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig remittierend verlaufender MS bei erwachsenen Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Beta-Interferon-Therapie oder bei rasch fortschreitenden schweren Verläufen (zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression innerhalb eines Jahres). Basis für die Zulassung waren zwei große Phase-III-Studien, die eine signifikant stärkere Reduktion von MS-Schüben und MS-typischer Magnetresonanztomographie (MRT)-Befunde mit Fingolimod sowohl im Vergleich zu Placebo als auch zu Interferon-beta 1a demonstrierten.

Fingolimod ist durch einen völlig neuen Wirkmechanismus charakterisiert. Ausgangspunkt für seine Entwicklung war Isaria sinclairii, ein in der traditionellen chinesischen Medizin verwendeter Pilz.³ Fingolimod ist ein Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptor-Modulator und hemmt nicht wie die Interferone die Funktion von Immunzellen, sondern bindet an den Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor (S1P) auf Lymphozyten und Nervenzellen, verhindert die Migration von Lymphozyten aus den Lymphknoten und reduziert die Infiltration von Gehirn und Rückenmark mit pathogenen Lymphozyten.^{4,5} Hinzu kommen direkte neuroregenerative Fingolimod-Effekte, die in tierexperimentellen Untersuchungen zu Remyelinisierungen im ZNS führten.

Das Ziel dieses Reviews ist die Analyse der Studien, die zur Zulassung von Fingolimod bei schubförmig remittierend verlaufender MS geführt haben. Zusätzlich wird der Stellenwert der neuen Substanz im Konzept der modernen MS-Therapie diskutiert.

1. Pharmakologie

Fingolimod wird nach oraler Applikation durch Phosphorylierung in den aktiven Metaboliten Fingolimod-Phosphat umgewandelt. Neben den S1P-Rezeptoren auf den Lymphozyten bindet es auch an die S1P-Rezeptoren auf den Nervenzellen. Innerhalb von 4 – 6 Stunden nach der Einnahme senkt eine orale Dosis von 0,5 mg Fingolimod die Lymphozytenzahl im peripheren Blut auf etwa drei Viertel des Ausgangswerts. Während der ersten beiden Behandlungswochen nimmt die Lymphozytenzahl weiter kontinuierlich ab und pendelt sich bei etwa 30 % des ursprünglichen Wertes ein. Die Senkung der peripheren Lymphozytenzahl ist reversibel: Etwa 1 bis 2 Monate nach Absetzen von Fingolimod wird wieder die Ausgangszahl erreicht.

Neuroprotektion und Neuroregeneration

Fingolimod-Phosphat hat eine lipophile Struktur und überwindet leicht die Blut-Hirn-Schranke.⁶ Die Gehirnkonzentrationen von Fingolimod sind mehrfach höher als die Blutkonzentrationen.⁷ Fingolimod gelangt auch in die weiße Substanz, reichert sich dort vorzugsweise im Bereich der Myelinscheiden an. Experimentelle Studien am Tiermodell haben unter Fingolimod Remyelinisierungen im ZNS gezeigt.⁷

Die neuroprotektiven Fingolimod-Effekte könnten mit der direkten Bindung an die S1P-Rezeptoren auf den Nervenzellen oder mit der Reduktion proinflammatorischer Th17-Zellen⁸, die bei experimenteller autoimmuner Enzephalitis (ein MS-Modell) eine wichtige Rolle spielen⁹, zusammenhängen. Für diese Annahme spricht auch die Wirksamkeit von Fingolimod bei Ratten mit experimenteller autoimmuner Enzephalitis.¹⁰ Weiterhin verbessert Fingolimod die Überlebensrate kultivierter Oligodendrozyten^{11,12} und fördert die Entwicklung und Migration neuronaler Vorläuferzellen in geschädigte Bereiche des ZNS.^{13,14}

Pharmakokinetik

Die Fingolimod-Pharmakokinetik wurde bei gesunden Freiwilligen, Nierentransplantationspatienten und MS-Patienten untersucht.^{6,15}

- Die Resorption erfolgt langsam. Die T_{max} wird nach 12 – 16 Stunden erreicht.
- Die absolute orale Bioverfügbarkeit beträgt 93 %.
- Die Steady-State-Konzentration wird bei oraler Gabe nach ein bis zwei Monaten erreicht.
- Nahrungsaufnahme beeinflusst die Fingolimod-Exposition (Fläche unter der Kurve [AUC]) nicht.
- Die terminale Halbwertszeit beträgt 6 – 9 Tage.
- Etwa vier Fünftel der Fingolimod-Dosis werden als inaktive Metaboliten mit dem Urin ausgeschieden.

2. Klinische Wirksamkeit

2.1 Phase-II-Studien

Eine Phase-II-Studie (FTY720 D2201) randomisierte 281, durchschnittlich 38 Jahre alte Patienten zu 1,25 mg Fingolimod, 5 mg Fingolimod (jeweils einmal täglich oral) oder Placebo für 6 Monate.¹⁶ Primärer Endpunkt war die Zahl Gadolinium-positiver T1-Läsionen in der Magnetresonanztomographie (MRT). Außerdem wurden die Patienten klinisch untersucht. Die Studie wurde später über die ursprünglichen 6 Monate auf 12 Monate sowie 2 und 3 Jahre verlängert.^{17,18}

6 Monate: Schubrate

Obwohl die Fallzahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten ($n = 281$) nicht für die Berechnung statistisch signifikanter Veränderungen der Schubrate angelegt war, wurden in beiden Fingolimod-Gruppen signifikante Reduktionen der Schubrate beobachtet (53 % mit 5 mg Fingolimod, 55 % mit 1,25 mg Fin-

golimod). Außerdem verlängerten beide Fingolimod-Dosen die Zeit bis zum ersten Schub.

6 Monate: ZNS-Läsionen

Die Zahl der Gadolinium-positiven T1-Läsionen im MRT-Bild war nach 6 Monaten in beiden Fingolimod-Gruppen kleiner als mit Placebo ($p < 0,001$ und $p = 0,006$ mit 1,25 mg bzw. 5 mg Fingolimod). Die Zahl der Patienten ganz ohne Gadolinium-positiv T1-Läsionen war mit Fingolimod größer als unter Placebo ($p < 0,001$ für beide Vergleiche).

12-Monatsergebnisse

Auch nach 12 Monaten war die Entzündungsaktivität, d.h. die Zahl Gadolinium-positiver T1-Läsionen, in beiden Fingolimod-Gruppen niedrig und ging bei den Patienten, die von Placebo auf Fingolimod umgestellt wurden ($n = 60$), signifikant zurück ($p < 0,001$ und $p = 0,004$ bei Fortsetzung der Therapie mit 1,25 mg bzw. 5 mg Fingolimod). 85 – 88 % der Fingolimod/Fingolimod-Patienten hatten keine Gadolinium-positiven T1-Läsionen.

79 % der Fingolimod/Fingolimod-Patienten hatten in dem Behandlungsjahr keinen Schub. Von den ursprünglichen Pla-

cebo-Patienten, die nach 6 Monaten auf Fingolimod umgestellt worden waren, blieben 65 – 67 % schubfrei. Die jährliche Schubrate der umgestellten Patienten sank von 0,70 und 0,69 während der ersten 6 Placebo-Monate auf 0,21 und 0,10 mit 1,25 mg bzw. 5,0 mg Fingolimod.

2-Jahresergebnisse

189 der ursprünglich 281 Patienten wurden 24 Monate behandelt.¹⁷ Die Entzündungsaktivität blieb weiter niedrig und die Mehrheit der Patienten aller Gruppen (79 – 91 %) war frei von Gadolinium-positiven T1-Läsionen. Die Schubrate war auch im zweiten Jahr gering – sowohl bei ursprünglichen Placebo- und auf Fingolimod umgestellten Patienten als auch bei Patienten, die kontinuierlich mit Fingolimod behandelt worden waren (0,12 – 0,26 während der Monate 7 bis 24). 75 – 77 % der Patienten, die während der gesamten Studie Fingolimod erhalten hatten, blieben 2 Jahre lang schubfrei.

3-Jahresergebnisse

173 Patienten setzten die Therapie auch im dritten Jahr der Studienverlängerung fort.¹⁸ Durchschnittlich hatten diese Patienten 0,2 Gadolinium-anreichernde Läsionen (Median: 0). In den Fingolimod-Gruppen sank die mittlere Zahl der Gadolinium-positiven T1-Läsionen im Verlauf der 36 Behandlungsmonate kontinuierlich von 3,2/2,6 zu Studienbeginn auf 1,4/0,4 nach 6 Monaten und 0,2/0,3 nach 36 Monaten (mit 1,25 mg bzw. 5,0 mg Fingolimod).

Die jährliche Schubrate der 1,25 mg-Fingolimod-, 5,0 mg-Fingolimod- und Placebo/Fingolimod-Patienten betrug während der gesamten 3-jährigen Beobachtungsperiode 0,20, 0,21 bzw. 0,31, war jedoch beinahe identisch, wenn nur die Monate 7 – 36 (während dieser Periode erhielten alle Patienten Fingolimod) betrachtet wurde (0,16 – 0,19).

Sicherheit

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse während der 36 Studienmonate waren Nasopharyngitis (34 % der gesamten Studienpopulation), Kopfschmerzen (30 %), Fatigue (19 %) und Influenza (18 %). Bei 16 % der Patienten wurde über schwere unerwünschte Ereignisse berichtet. 4 Patienten entwickelten schwere Infektionen.

Bis zum 24. Monat wurden drei Hautkarzinome diagnostiziert, im 3. Behandlungsjahr kamen vier weitere hinzu. Alle Hautläsionen wurden erfolgreich exzidiert. Außerdem wurde über vier Makulaödeme berichtet, die aber alle bei einer zentralen Überprüfung nicht bestätigt werden konnten.

2.2 Phase-III-Studien

2.2.1 Die FREEDOMS-Studie

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Fingolimod bei schubförmig remittierender MS belegen zwei große multinationale Phase-III-Studien, einmal versus Placebo (FREEDOMS-

Tabelle 1: Wichtigste Ein- und Ausschlusskriterien der Phase-II/III-Studien mit Fingolimod

	Phase-II		Phase-III	
	D2201-Studie ¹⁶	FREE-DOMS-Studie ¹⁹	TRANS-FORMS-Studie ²⁰	
Einschlusskriterien				
Alter (Jahre)	18 – 60	18 – 55	18 – 55	
Diagnose gemäß McDonald-Kriterien	ja*	ja	ja	
Schubförmig-remittierender Verlauf	ja	ja	ja	
Ein Schub im letzten Jahr oder 2 Schübe in den letzten 2 Jahren	ja	ja	ja	
EDSS-Score	0 – 6	0 – 5,5	0 – 5,5	
Ausschlusskriterien				
Dokumentierter Schub oder Steroide in den letzten 30 Tagen	ja	ja	ja	
Aktive Infektion	n. b.	ja	ja	
Makula-Ödem	n. b.	ja	ja	
Diabetes mellitus	nein	ja	nein	
Immunsuppression	ja	ja	ja	
Signifikante systemische Begleiterkrankung	n. b.	ja	ja	
Beta-Interferon- oder Glatiramer-Behandlung in den letzten 3 Monaten	nein	ja	nein	

EDSS: Expanded Disability Status Scale; n. b.: nicht berichtet

* zusätzlich: ≥ 1 Gadolinium-positiv T1-Läsionen

Studie), einmal versus Interferon-beta 1a (TRANSFORMS-Studie). Beide Studien untersuchten zwei Fingolimod-Dosen: 0,5 mg/Tag und 1,25 mg/Tag.

Die doppelblinde FREEDOMS-Studie randomisierte 1.272 Patienten mit schubförmig remittierend verlaufender MS im Verhältnis 1:1:1 zu einer 24-monatigen oralen Behandlung mit 0,5 mg Fingolimod, 1,25 mg Fingolimod oder Placebo.¹⁹ Die Ein- und Ausschlusskriterien fasst die Tabelle 1 zusammen. Primärer Endpunkt war die jährliche Schubrate (Anstieg des EDSS um mindestens 0,5 Punkte, je 1 Punkt in beiden EDSS-Funktionsscores oder 2 Punkte in einem der beiden EDSS-Funktionsscores), der wichtigste sekundäre Endpunkt war die Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg um einen Punkt ohne Schub).

138 Zentren in 22 Ländern randomisierten 1.272 Patienten, von denen 1.033 (81,2 %) komplett an der 24-monatigen Studie teilnahmen und 945 (74,3 %) bis zum Schluss die Studienmedikation erhielten. Die drei Behandlungsgruppen waren demographisch und klinisch gut vergleichbar (mittleres Alter 36,6 – 37,4 Jahre, mittlere Krankheitsdauer 8,0 – 8,4 Jahre, 1,4 – 1,5 Schübe im letzten Jahr, EDSS 2,3 – 2,5). Die Studienabbruchquote war in der 0,5 mg-Fingolimod-Gruppe (18,8 %) niedriger als in der 1,25 mg-Fingolimod- (30,5 %) oder der Placebogruppe (27,5 %).

Wirksamkeit

Beide Fingolimod-Dosen waren Placebo bei allen klinischen und im MRT nachweisbaren Parametern überlegen. Signifikante Unterschiede zwischen 0,5 mg und 1,25 mg Fingolimod wurden nicht beobachtet.

Weniger Schübe

0,5 mg Fingolimod und 1,25 mg Fingolimod senkten die jährliche Schubrate im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant und klinisch bedeutsam auf weniger als die Hälfte (0,18 bzw. 0,16 versus 0,40; $p < 0,001$; Abb. 1). Beide Fingolimod-Dosen waren sowohl bei vorbehandelten als auch bei nicht vorbehandelten Patienten effektiv. Fingolimod verlängerte darüber hinaus die Zeit bis zum ersten Schub sowie das Schubrisiko allgemein und mehr Fingolimod- als Placebo-Patienten blieben während der gesamten Studiendauer von 24 Monaten schubfrei (Abb. 2).

Verlangsamte Behinderungsprogression

Auch auf den Behinderungsgrad der MS-Patienten wirkte sich Fingolimod positiv aus: Die Zeit bis zur Behinderungsprogression war mit beiden Fingolimod-Dosen signifikant länger als mit Placebo, das Risiko der Behinderungsprogression war geringer. Die kumulative Wahrscheinlichkeit einer bestätigten Behinderungsprogression nach dem 3. Monat betrug 17,7 % mit 0,5 mg, 16,6 % mit 1,25 mg Fingolimod und 24,1 % mit Placebo. EDSS- und MSFC-Scores (MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite) blieben in den Fingolimod-Gruppen

stabil oder verbesserten sich leicht, während sich mit Placebo beide Scores verschlechterten.

Weniger ZNS-Läsionen

Zum Nachweis eventueller ZNS-Läsionen erfolgten MRT-Untersuchungen zu Studienbeginn sowie nach 6, 12 und 24 Monaten. Fingolimod-Patienten hatten signifikant weniger Gadolinium-positive T1-Läsionen sowie weniger neue oder größer gewordene T2-Läsionen als Placebo-Patienten. Das mediane Volumen der T2-Läsionen sank in den Fingolimod-Gruppen, während es mit Placebo anstieg.

2.2.2 Die TRANSFORMS-Studie

Die TRANSFORMS-Studie war eine doppelblinde Doppeldummy-Studie, die 1.292 Patienten zu einer zwölfmonatigen Behandlung mit 0,5 mg/Tag Fingolimod, 1,25 mg/Tag Fingolimod (jeweils oral) oder einer aktiven Vergleichstherapie (Interferon-beta 1a, 30 µg/Woche intramuskulär) randomisierte.²⁰ Die Ein- und Ausschlusskriterien fasst die Tabelle 1 zusammen. Im Unterschied zur FREEDOMS-Studie waren frühere Interferon- oder Glatiramer-Behandlungen kein Ausschlusskriterium. Primärer Endpunkt war wie in der FREEDOMS-Studie die jährliche Schubrate (Anstieg des EDSS um mindestens 0,5 Punkte, je 1 Punkt in beiden EDSS-Funktionsscores oder 2 Punkte in einem der beiden EDSS-Funktionsscores). Wichtigste sekundäre Endpunkte waren die Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression (EDSS-Anstieg um einen Punkt während eines Zeitraums ohne Schub) sowie die Zahl neuer oder sich vergrößernder T2-Läsionen.

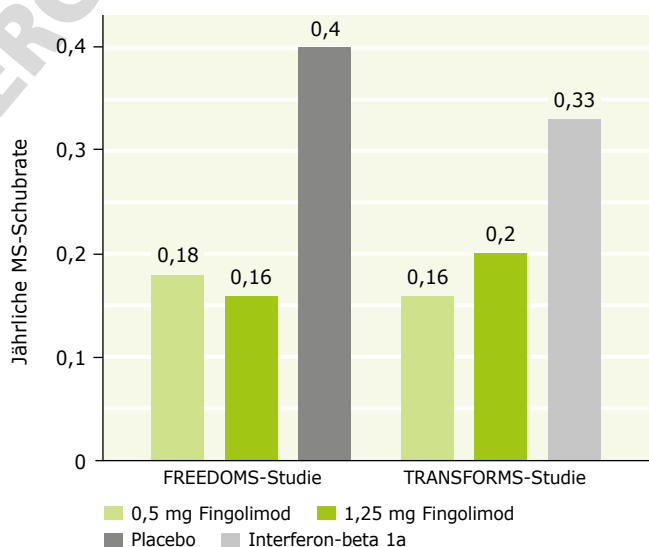


Abbildung 1. Jährliche Multiple-Sklerose-Schubrate in den beiden Phase-III-Studien mit Fingolimod. 0,5 mg Fingolimod senkten in der FREEDOMS-Studie¹⁹ die jährliche Schubrate im Vergleich zu Placebo um 55 % und in der TRANSFORMS-Studie²⁰ im Vergleich zu Interferon-beta 1a auf weniger als die Hälfte.

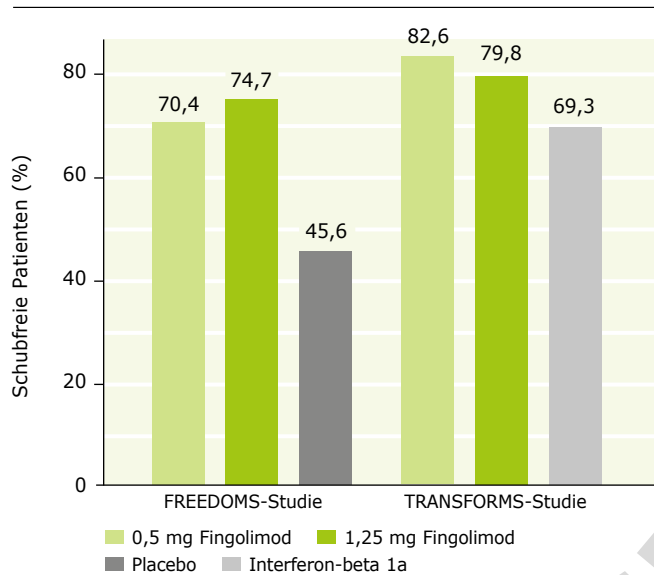


Abbildung 2. Anteil schubfreier Patienten in FREEDOMS-¹⁹ und TRANSFORMS-Studie.²⁰ Beide Fingolimod-Dosen steigerten den Anteil schubfreier Patienten signifikant im Vergleich zu Placebo und Interferon-beta 1a.

172 Zentren in 18 Ländern randomisierten 1.292 Patienten, 1.153 (89 %) Patienten schlossen die Studie erfolgreich ab und 1.123 (87 %) erhielten die vollen 12 Monate die Studienbehandlung. Die drei Behandlungsgruppen waren demographisch und klinisch gut vergleichbar (mittleres Alter 35,8 – 36,7 Jahre, mittlere Krankheitsdauer 7,3 – 7,5 Jahre, 1,5 Schübe im letzten Jahr, EDSS 2,19 – 2,24).

Halbierung der Schubrate

Im Vergleich zur Interferon-Gruppe wurden in der 0,5 mg-Fingolimod-Gruppe statistisch signifikant nur halb so viele Schübe pro Jahr beobachtet (0,16 vs. 0,33; $p < 0,001$; s. Abb.1). Die Überlegenheit beider Fingolimod-Gruppen gegenüber Interferon-beta 1a bestand sowohl bei vorbehandelten als auch bei nicht vorbehandelten Patienten. Während mit 0,5 mg Fingolimod täglich 83 % der Patienten im Jahr schubfrei blieben, waren es 69 % mit Interferon-beta 1a (Abbildung 2).

Weniger ZNS-Läsionen

In beiden Fingolimod-Gruppen wurden signifikant weniger neue oder sich vergrößernde T2-Läsionen oder Gadolinium-positive T1-Läsionen als in der Interferon-Gruppe dokumentiert. Die Veränderungen der Läsions-Volumina unterschieden sich nicht signifikant zwischen Fingolimod- und Interferon-Patienten. Dagegen war die Abnahme des Gehirnvolumens unter Fingolimod signifikant geringer als unter Interferon-beta 1a.

Behinderung

Zu bestätigter Behinderungs-Progression kam es in allen drei Behandlungsgruppen nur selten. Signifikante Unterschiede zwi-

schen Fingolimod und Interferon-beta 1a wurden nicht beobachtet – weder bei der Zeit bis zur Behinderungsprogression noch bei den Anteilen der Patienten mit progredienter Behinderung.

2.2.3 Phase-III-Studien: Sicherheitsaspekte

In der FREEDOMS-Studie war die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse mit 0,5 mg, 1,25 mg Fingolimod und Placebo vergleichbar (Tabelle 2). Allerdings brachen mehr 1,25 mg-Fingolimod-Patienten die Studie wegen eines unerwünschten Ereignisses ab als 0,5 mg-Fingolimod- oder Placebo-Patienten. Schwere unerwünschte Ereignisse wurden bei 10,1 % der 0,5 mg-Fingolimod, 11,9 % der 1,25 mg-Fingolimod- und 13,4 % der Placebo-Patienten registriert. Drei Patienten starben während der FREEDOMS-Studie, 2 Patienten aus der Placebo-Gruppe (Lungenembolie, Verkehrsunfall) und ein Patient aus der 1,25 mg Fingolimod-Gruppe (Suizid). Es gab kein erhöhtes Krebsrisiko in den Behandlungsgruppen im Vergleich zu Placebo.

In der TRANSFORMS-Studie lag die Rate unerwünschter Ereignisse in den drei Studiengruppen zwischen 86 % und 91,6 % (Tabelle 2). Die Zahl der vorzeitigen Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse war unter den Patienten mit 1,25 mg-Fingolimod größer als die Zahl der Abbrüche in den anderen beiden Behandlungsgruppen (0,5 mg Fingolimod und Interferon-beta 1a). Zwei Patienten in der 1,25 mg-Fingolimod-Gruppe verstarben während der Studie. In einem Fall war eine primäre disseminierte Varicella-zoster-Infektion unter einer hochdosierten i.v. Kortikosteroid-Therapie anlässlich eines MS-Schubes die Todesursache. Im anderen Fall verlief eine Herpes-simplex-Enzephalitis letal, die wegen Verdachts auf MS-Schub zunächst mit hochdosiertem Methylprednisolon behandelt wurde und erst verzögert mit Virustatika. Zwei weitere 1,25 mg-Fingolimod-Patienten starben nach Beendigung der Studie, ein Patient als Folge kontinuierlicher neurologischer Verschlechterung, eine Patientin aufgrund von Brustkrebs. Bei allen aufgetretenen Todesfällen konnte kein Zusammenhang mit der Fingolimod-Therapie hergestellt werden.

Herpes-Infektionen wurden in der FREEDOMS-Studie in vergleichbaren Anteilen der Fingolimod- und Placebo-Patienten dokumentiert. Zwei Herpes-Infektionen wurden als schwere unerwünschte Ereignisse eingestuft (Tabelle 2). Infektionen der unteren Atemwege waren mit Fingolimod etwas häufiger als mit Placebo (0,5 mg Fingolimod: 9,6 %; 1,25 mg Fingolimod: 11,4 %; Placebo: 6,0 %).

Die Patienten der TRANSFORMS-Studie hatten mit 0,5 mg Fingolimod und Interferon-beta 1a eine ähnliche Inzidenz von Herpes-Infektionen. Schwere Infektionen entwickelten ein Patient der 0,5 mg-Fingolimod-, 5 Patienten der 1,25 mg-Fingolimod-Gruppe und 3 Interferon-beta-1a-Patienten (Tabelle 2). Erwartungsgemäß entwickelten die Patienten der Interferon-Gruppe in hoher Zahl Grippe-ähnliche Symptome (37 % der Fälle), während in den Fingolimod-Gruppen diese Zahl sehr niedrig lag (3,5 bzw. 3,6 %).

Tabelle 2: Wichtige Sicherheitsparameter in den Phase-III-Studien mit Fingolimod

	FREEDOMS-Studie ¹⁹			TRANSFORMS-Studie ²⁰		
	Fingolimod 0,5 mg	Fingolimod 1,25 mg	Placebo	Fingolimod 0,5 mg	Fingolimod 1,25 mg	Interferon- beta 1a
	n = 425	n = 429	n = 418	n = 429	n = 420	n = 431
Unerwünschte Ereignisse, %	94,4	94,2	92,6	86,0	90,5	91,6
Studienabbruch wg. unerwünscht. Ereignis, %	7,5	14,2	7,7	5,6	10,0	3,7
Nasopharyngitis, %	27,1	26,1	27,5	20,5	22,1	20,4
Husten, %	10,1	8,6	8,1	4,7	7,1	3,7
Fatigue, %	11,3	11,0	10,8	10,3	14,0	10,4
Pyrexie, %				4,2	3,6	17,9
Grippe-ähnliche Symptome, %				3,5	3,6	36,9
Depression, %	7,8	6,1	6,7	4,9	4,3	7,4
Schwere unerwünschte Ereignisse, %	10,1	11,9	13,4	7,0	10,7	5,8
Bradykardie, %	0,9	0,7	0,2	0,5	2,4	0
AV-Block 2. Grades, %				0,2	0,7	0
Appendizitis, %				0	0,5	0,5
Herpes-Infektion, %	0,2	0,2	0	0,2	0,7	0,2
Basaliom, %	0,9	0,2	0,7	0,7	0,5	0,2
Melanom, %	0	0,2	0,2	0,7	0	0
Brustkrebs, %	0	0,2	0,7	0,5	0,5	0
Dyspnoe				0	0,5	0

Aufgrund seines Wirkmechanismus beeinflusst Fingolimod die Überleitungsgeschwindigkeit im AV-Knoten. Als Folge der ersten Fingolimod-Gabe zählten Bradykardien und AV-Block in beiden Phase-III-Studien zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen (FREEDOMS-Studie: Bradykardien bei 9 Patienten mit 0,5 mg; 14 mit 1,25 mg Fingolimod und 3 Placebo-Patienten; TRANSFORMS-Studie: symptomatische Bradykardien bei 4 Patienten mit 1,25 mg Fingolimod und 3 Patienten mit 0,5 mg Fingolimod). Die Herzfrequenz erreichte 4 – 5 Stunden nach der Fingolimod-Einnahme ein Minimum und stieg ab der 6. Stunde wieder an. In beiden Studien wurden die Patienten nach der Einnahme der ersten Fingolimod-Dosis etwa 6 Stunden lang überwacht, dadurch ließ sich dieses Risiko gut handhaben. Nach den folgenden Fingolimod-Gaben wurden keine erheblichen Auswirkungen auf Herzfrequenz und AV-Überleitung beobachtet. Daneben wurde ein leichter Blutdruckanstieg unter Fingolimod festgestellt.

Bei 7 Patienten mit 1,25 mg Fingolimod wurden in der FREEDOMS-Studie Makulaödeme diagnostiziert. 6 der 7 Makulaödeme bildeten sich innerhalb von 1 bis 6 Monaten wieder zurück. Die Sehschärfe war bei keinem Patienten beeinträchtigt. In der TRANSFORMS-Studie hatten vier 1,25 mg-Fingolimod- und zwei 0,5 mg-Fingolimod-Patienten Makulaödeme.

Es gab im Vergleich zu Placebo keine Hinweise auf erhöhte Neoplasieraten unter Fingolimod. In der FREEDOMS-Studie war die Neoplasierate mit Placebo am höchsten (u.a. 3 Pati-

entinnen mit Brustkrebs). Insgesamt lag in den Studien die Brustkrebs-Inzidenz im zu erwartenden Bereich der statistischen Normalverteilung.

Alle in der FREEDOMS-Studie diagnostizierten lokalen Hautkarzinome (insgesamt 11, darunter 4 mit Placebo) wurden erfolgreich operativ entfernt. In der TRANSFORMS-Studie wurden 10 lokale Hautkarzinome beobachtet, die alle vollständig exzidiert werden konnten.

Die Zahl der Diagnosen wurde auf intensiviertes Screening und Begutachtung solcher Hautveränderungen zurückgeführt und nicht auf die Therapie.

Laborbefunde

Beide Fingolimod-Dosen führten in den Studien FREEDOMS und TRANSFORMS zu einer erheblichen Abnahme der peripheren Lymphozyten (< 70 %). Erhöhungen der Transaminasen auf mehr als das Dreifache des oberen Normalwertes waren mit Fingolimod häufiger als mit Placebo oder Interferon-beta 1a.

DISKUSSION

Mit dem S1P-Rezeptor-Modulator Fingolimod steht jetzt eine neue oral wirksame Substanz für die Behandlung der Multiplen Sklerose zur Verfügung. Der Wirkmechanismus von Fingolimod unterscheidet sich substanziell von den Wirkmechanismen der bisherigen MS-Therapien: Es reduziert weder die Aktivierung noch die Entwicklung von Immunzellen. Fingolimod ver-

hindert durch Bindung an den S1P-Rezeptor der Lymphozyten, dass Lymphozyten die Lymphknoten verlassen können, und führt zu einer Umverteilung der Lymphozyten. Dadurch sinkt die Zahl der Lymphozyten in der Peripherie und auch im zentralen Nervensystem. Da das Gehirn weniger mit pathogenen Lymphozyten infiltriert wird, nehmen neuronale Entzündung und Zerstörung von Nervengewebe ab.

Besonders interessant sind die zahlreichen Hinweise auf eine direkte Förderung der Regeneration von Nervenzellen durch Fingolimod. Die Substanz passiert leicht die Blut-Hirn-Schranke und verbesserte in mehreren Tiermodellen in vitro das Überleben myelinbildender Oligodendrozyten.²¹ Die Belege für diesen Effekt stützen sich außerdem auf den Nachweis einer direkten Bindung der Substanz an die S1P-Rezeptoren auf den Nervenzellen, die Reduktion proinflammatorischer Th17-Zellen im ZNS,⁸ die Verbesserung der Überlebensrate kultivierter Oligodendrozyten^{11,12} und die bessere Entwicklung und Migration neuronaler Vorläuferzellen in geschädigte Bereiche des ZNS.^{13,14}

Eine Phase-II-Studie mit Langzeitverlängerung (bis zu 36 Monate) und zwei große Phase-III-Studien wiesen die Wirksamkeit und Sicherheit von Fingolimod sowohl im Vergleich zu Placebo als auch zu Interferon-beta 1a nach.^{16,19,20} Relativ zu Placebo senkten 0,5 mg Fingolimod pro Tag die jährliche Schubrate signifikant auf weniger als die Hälfte. Auch im Vergleich zu 30 µg/Woche Interferon-beta 1a halbierte Fingolimod die annualisierte Schubrate. Der Prozentsatz schubfreier Patienten war mit beiden Fingolimod-Dosen signifikant höher als mit Placebo oder Interferon-beta 1a. Diese Daten aus den klinischen Studien lassen den Schluss zu, dass Fingolimod durch die orale Applikationsform zu einer erheblichen Vereinfachung der MS-

Therapie führen wird, aber auch zu einer effektiveren Behandlung mit stärkerer Progressionsverzögerung als bisher bekannt.

Nicht nur die klinischen Fingolimod-Daten begründen die großen Erwartungen in die Substanz. Fingolimod reduziert die Entzündungsaktivität substanziiell: Die Zahl Gadolinium-positiver T1-Läsionen sank nach drei Jahren Behandlung mit Fingolimod in der Phase-II-Studie von anfangs 2,8 bis 3,4 auf durchschnittlich 0,2 pro Patient, d.h., die meisten Patienten waren frei von solchen Läsionen und der progrediente Entmarkungsprozess war zumindest vorübergehend gestoppt worden.¹⁸ Auch im Vergleich zu Interferon-beta 1a schnitt Fingolimod besser ab: Patienten, die mit Fingolimod behandelt wurden, hatten signifikant weniger Gadolinium-positiv T1-Läsionen und T2-Läsionen als Interferon-beta-1a-Patienten.²⁰

In den klinischen Studien war eine orale Dosis von 0,5 mg/Tag Fingolimod effektiv und sicher. Die ebenfalls untersuchten höheren Dosen (1,25 mg/Tag, 5 mg/Tag) waren nicht wirksamer als 0,5 mg Fingolimod. Aus diesem Grund hat die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) eine orale Fingolimod-Dosis von 0,5 mg/Tag zugelassen.

Fingolimod erwies sich in den Zulassungsstudien auch bei einer Langzeittherapie von bis zu 36 Monaten als sicher. Nach der ersten Einnahme von Fingolimod wurden zwar bei einigen Patienten Bradykardien beobachtet, ihre Inzidenz war aber bei Fortsetzung der Behandlung gering und sie stellten bei Dauertherapie kein Problem dar. Alle Bradykardien ließen sich in den Studien durch eine 6-stündige Überwachung der Patienten nach Einnahme der ersten Dosis gut handhaben.

Ein wichtiger Sicherheitsaspekt bei immunmodulierenden Therapien ist auch die Inzidenz von Neoplasien. In diesem Punkt bestätigten die Phase-III-Studien ebenfalls die Sicher-

Expertenkommentar

von Priv.-Doz. Dr. Björn Tackenberg, Universitätsklinik für Neurologie, Marburg

„Die Einführung von Fingolimod als innovatives Wirkprinzip im Jahr 2011 stellt eine neue orientierungsgebende Landmarke in der kausalen Immuntherapie der schubförmigen Multiplen Sklerose (MS) dar. In Deutschland leben etwa 140.000 Menschen, die an MS erkrankt sind, von denen die meisten zu Beginn einen schubförmigen Verlauf zeigen. Die wissenschaftliche Evidenz für eine möglichst bereits nach dem ersten auf MS verdächtigen klinischen Ereignis beginnende immunmodulatorische Basistherapie ist in den letzten 5 – 8 Jahren stetig gewachsen, weshalb die Frühtherapie aktuell als Goldstandard gilt. Vor allem aber für solche Patienten, die unter einer Basistherapie weitere Krankheitsaktivität zeigen, ist Fingolimod eine hervorragende Therapieeskalationsmöglichkeit. Fingolimod führt durch sein neuartiges Wirkprinzip zu einer funktionell relevanten und relativ rasch reversiblen Verminderung zirkulierender Immunzellen im Blut. Dadurch, dass die Substanz nicht in den Zellzyklus von Immunzellen eingreift, sondern vor allem eine reversible immunzytokinetische Modulation bewirkt, unterscheidet sie sich von klassischen Immunsuppressiva. Ihre klinische Wirksamkeit bei der schubförmigen MS ist in einem langjährigen und umfangreichen internationalen, multizentrischen Studienprogramm eindeutig belegt und höchstrangig publiziert. Besonders hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang auch die im Vergleich zur aktiven Kontrolle mit Interferon-beta 1a eindeutig höhere Reduktion der MS-bedingten Krankheitsaktivität durch Fingolimod. Auch unter Einbeziehung der vorliegenden Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit übersteigt der anzunehmende Nutzen von Fingolimod klar und klinisch relevant sein potenzielles Risiko. Unter Betrachtung ihrer guten Wirksamkeit hat die Substanz sicherlich auch das Potenzial für einen breiten Einsatz in früheren Indikationsbereichen im Krankheitsverlauf der MS. Die Erfahrungen in den nächsten Jahren werden zeigen, ob dies tatsächlich möglich sein wird.“

heit von Fingolimod: Hinweise auf eine Fingolimod-bedingte Erhöhung der Zahl von Neoplasmen wurden nicht beobachtet.

SCHLUSSFOLGERUNGEN, AUSBLICK

Der S1P-Rezeptor-Modulator Fingolimod ermöglicht eine wirksame und sicherere orale Therapie der schubförmig remittierend verlaufenden Multiplen Sklerose. Zwei große Phase-

III-Studien belegen die überlegene Wirkung von Fingolimod im Vergleich zu Placebo und zu Interferon-beta 1a. Die Studien demonstrieren außerdem die Sicherheit von Fingolimod bei einer Langzeittherapie von bis zu 36 Monaten. Fingolimod wird daher schon bald zu den etablierten Standardtherapien bei schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose aufrücken.

Fazit für die Praxis

- Fingolimod ist eine neue, effektive und sichere orale Therapieoption für die schubförmig remittierend verlaufende Multiple Sklerose.
- Fingolimod hat einen völlig neuen Wirkmechanismus: Es bindet an den S1P-Rezeptor der Lymphozyten, verhindert die Lymphozyten-Migration aus den Lymphknoten und reduziert die Infiltration pathogener Lymphozyten in das Nervensystem.
- Die MS-Schubrate wird unter Fingolimod signifikant stärker reduziert als unter Placebo und Interferon-beta 1a.
- Die Reduktion der ZNS-Läsionen im Vergleich zu Placebo und Interferon-beta 1a belegt die starke Abnahme der Entzündungsaktivität unter Fingolimod.
- Auch unter Langzeittherapie von bis zu 36 Monaten erwies Fingolimod sich als effektiv und sicher. Mögliche Bradykardien lassen sich durch eine 6-stündige Überwachung der Patienten nach Einnahme der ersten Fingolimod-Dosis gut handhaben.
- Die Abnahme des Gehirnvolumens ist unter Fingolimod signifikant geringer als unter Interferon-beta 1a.
- Unter Fingolimod wurden präklinische neuroprotektive Effekte beobachtet: Reduktion proinflammatorischer Th17-Zellen im ZNS, Förderung der Entwicklung neuronaler Vorläuferzellen sowie Remyelinisierungen.

Literatur

- 1 Compton A, Coles A. Multiple Sclerosis. *Lancet* 2008; 372: 1502-1517
- 2 Hein T, Hopfenmüller W. Hochrechnung der Zahl an Multiple Sklerose erkrankten Patienten in Deutschland. *Nervenarzt* 2000; 71: 288-294
- 3 Fujita T, Inoue K, Yamamoto S, et al. Fungal metabolites. Part 11. A potent immunosuppressive activity found in *Isaria sinclairii* metabolite. *J Antibiot (Tokyo)* 1994; 47: 208-215
- 4 Brinkmann V, Davis MD, Heise CE, et al. The immune modulator FTY720 targets sphingosine 1-phosphate receptors. *J Biol Chem* 2002; 277: 21453-21457
- 5 Schwab SR, Cyster JG. Finding a way out: lymphocyte egress from lymphoid organs. *Nat Immunol* 2007; 8: 1295-1301
- 6 Fachinformation Gilenya, Stand: März 2011
- 7 Foster CA, Howard LM, Schweitzer A, et al. Brain penetration of the oral immunomodulatory drug FTY720 and its phosphorylation in the central nervous system during experimental autoimmune encephalomyelitis: consequences for mode of action in multiple sclerosis. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 323: 469-475
- 8 Mehling M, Lindberg R, Raulf F, et al. Th17 central memory cells are reduced by FTY720 in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 75: 403-410
- 9 Slavin AJ, Zamvil SS. FTY720 and central memory. *Neurology* 2010; 75: 388-389
- 10 Fujino M, Funeshima N, Kitazawa Y, et al. Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis in Lewis rats by FTY720 treatment. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 305: 70-77
- 11 Miron VE, Hall JA, Kennedy TE, et al. Cyclical and dose-dependent responses of adult human mature oligodendrocytes to fingolimod. *Am J Pathol* 2008; 173: 1143-1152
- 12 Miron VE, Jung CG, Kim HJ, et al. FTY720 modulates human oligodendrocytes progenitor process extension and survival. *Ann Neurol* 2008; 63: 61-71
- 13 Harada J, Foley M, Moskowitz MA, et al. Sphingosine 1-phosphate induces proliferation and morphological changes of neural progenitor cells. *J Neurochem* 2004; 88: 1026-1039
- 14 Kimura A, Ohmori T, Ohkawa R, et al. Essential roles of sphingosine 1-phosphate/S1P(1) receptors axis in the migration of neural stem cells toward a site of spinal cord injury. *Stem Cells* 2007; 25: 115-124
- 15 Kovarik JM, Schmouder R, Barilla D, et al. Single-dose FTY720 pharmacokinetics, food effect, and pharmacological responses in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 586-591
- 16 Kappos L, Antel J, Comi G, et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 355: 1124-1140
- 17 O'Connor P, Comi G, Montalban X, et al. Oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis: Two-year results of a phase II extension study. *Neurology* 2009; 72: 73-79
- 18 Comi G, O'Connor P, Montalban X, et al. Phase II study of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis: 3-year results. *Multiple Sclerosis* 2010; 16: 197-207
- 19 Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387-401
- 20 Cohen JA, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 402-415
- 21 Coelho RP, Payne SG, Bittman R, et al. The immunomodulator FTY720 has a direct cytoprotective effect in oligodendrocyte progenitors. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 323: 626-635