

Fingolimod bei Multipler Sklerose

Mit Fingolimod ist erstmals ein orales Immunsuppressivum zur Behandlung der schubförmig remittierenden MS zugelassen. Es reduziert die Schubrate. Das Fortschreiten von Behinderungen ist mit Betainterferon-1a vergleichbar. Langzeitsicherheitsdaten fehlen.



Fingolimod ist ein Prodrug, dessen aktiver Metabolit Fingolimodphosphat an Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptoren bindet, die für den Austritt von aktivierten T-Lymphozyten verantwortlich sind. Als funktioneller Antagonist von S1P-Rezeptoren blockiert Fingolimodphosphat den Übertritt von Lymphozyten aus den Lymphknoten ins Blut und in das ZNS. Fehlgeleitete T-Lymphozyten gelten als möglicher Auslöser für die Zerstörung der Myelinschicht der Nervenzellen bei MS-Patienten.

Fingolimod ist hierzulande zur Monotherapie bei Patienten indiziert, die an einer schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS) erkrankt sind, und die trotz ausreichend langer Therapie mit einem Betainterferon eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen oder bei denen eine rasch fortschreitende schwere Erkrankung vorliegt.

Der Zulassung von Fingolimod liegen zwei randomisiert kontrollierte doppelblinde Studien zu Grunde, an denen insgesamt 2564 RRMS-Patienten teilgenommen haben. Die Patienten waren im Mittel 36 bzw. 37 Jahre alt, hatten eine Krankheitsdauer von durchschnittlich sieben bzw. acht Jahren, im Mittel zwei Schübe in den zwei Jahren vor Studienbeginn durchgemacht und einen mittleren EDSS Score von 2,2 bzw. 2,4 (Bereich 0 bis 10 = „normaler neurologischer Befund“ bis „Tod durch

MS“). In beiden Studien wurden sowohl die zugelassene Tagesdosis von 0,5 mg Fingolimod als auch eine höhere, nicht zugelassene von 1,25 mg geprüft. In der einjährigen TRANSFORMS Studie wurde Fingolimod mit einem einmal wöchentlich i.m. injizierten Betainterferon-1a, welches als Standardtherapie gilt, verglichen, in der zweijährigen FREEDOMS-Studie mit Placebo. In TRANSFORMS waren insgesamt 57 Prozent der Teilnehmer mit einem Basistherapeutikum vorbehandelt, in FREEDOMS 41 Prozent. Ob eine plazebokontrollierte Studie bei diesen Patienten gerechtfertigt war, erscheint fraglich.

Primärer Endpunkt war in beiden Studien die jährliche Schubrate. Ausgehend von 0,4 Schüben unter Placebo und 0,33 Schüben unter Interferon wurde unter beiden Fingolimod-Dosierungen die jährliche Schubrate relativ um die Hälfte reduziert. Die als sekundäres Kriterium erhobene Zeit bis zum Fortschreiten von Behinderungen, ein relevanterer Endpunkt als die Schubrate, war unter beiden Fingolimod-Dosierungen jedoch nur gegenüber Placebo und nicht gegenüber dem Interferon verlängert. Entsprechend war der Anteil der Patienten ohne Fortschreiten von Behinderungen nur im Placebovergleich höher. „Fortschreiten von Behinderungen“ war definiert als ein drei Monate oder länger anhaltender Anstieg des EDSS Scores um

mindestens einen Punkt bzw. – bei Ausgangswert von 5,5 oder höher – um mindestens einen halben Punkt.

In den USA und der Schweiz hat Fingolimod unter strengen Auflagen eine breitere Zulassung als Basismedikament bei RRMS erhalten. Der Grund für die Zurückhaltung der europäischen Behörde, Fingolimod vorrangig der Zweitlinientherapie vorzubehalten, ist auf dessen Toxizität begründet. Aufgrund der niedrigen Lymphozytenzahlen im peripheren Blut ist von erhöhter Infektionsgefahr auszugehen. De facto kam es in TRANSFORMS unter der hohen Fingolimod-Dosis neben etlichen nicht-tödlichen Infektionen zu zwei tödlichen Herpesinfektionen (Windpocken, Herpes simplex-Enzephalitis). Diese infektiösen Komplikationen lassen aufhorchen, da sie an die Erfahrungen mit dem Integrinhemmer Natalizumab erinnern, unter dem nach mehrjähriger Therapie vermehrt überwiegend tödlich verlaufende PML auftreten. Weitere Nebenwirkungen, vorrangig unter der hohen Fingolimod-Dosis beobachtet, waren Bradykardien, Hypertonien und AV-Blöcke, die insbesondere zu Therapiebeginn auftreten, aber meist schnell reversibel sind. Des Weiteren traten vermehrt Makulaödeme und Leberenzymanstiege auf. Es scheint auch das Hautkrebs-Risiko unter Fingolimod erhöht zu sein. Pyrexia, Influenza-artige Erkrankungen und Myalgien traten jedoch geringer als unter Interferon auf.

Mit dem oral verfügbaren Fingolimod ist ein vielversprechendes Immunsuppressivum auf den Markt gekommen. Da die Studienzeiträume sich über maximal 2 Jahre erstrecken, ist abzuwarten, wie sich Fingolimod im Langzeiteinsatz bewähren wird. ■

Endpunkte	Fingolimod 0,5 mg/d	Fingolimod 1,25 mg/d	Placebo	Interferon- beta-1a 30 µg/w	Signifikanz
jährliche Schubrate (primärer Endpunkt)					
FREEDOMS (2 Jahre)	0,18	0,16	0,40		signifikant
TRANSFORMS (1 Jahr)	0,16	0,20		0,33	signifikant
Anteil der Patienten ohne Fortschreiten von Behinderungen (sekundärer EP)					
FREEDOMS (2 Jahre)	82%	83%	76%		signifikant
TRANSFORMS (1 Jahr)	94%	93%		92%	nicht sign.



Dr. Isabel Püntmann,

Dr. Hans Wille,

Institut für Pharmakologie Bremen,
Klinikum Bremen-Mitte, Bremen