

# Fingolimod

Matthias Mehling, Ludwig Kappos  
Neurologische Klinik und Poliklinik, Basel

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), bei der es neben umschriebener Demyelinisierung regelmässig auch zu einer Schädigung von Axonen kommt. Klinisches Korrelat dieser Prozesse ist bei den meisten Patienten zunächst ein schubförmiger Krankheitsverlauf, der in den meisten Fällen in einen sekundär progredienten Krankheitsverlauf übergeht. Die vor allem in den ersten Jahren der Erkrankung auftretenden Entzündungsherde sind durch eine Störung der Blut-Hirn-Schranke und entzündliche perivaskuläre Leukozyteninfiltrate charakterisiert. Bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der entzündlichen Läsionen spielen ZNS-spezifische autoreaktive T-Zellen eine zentrale Rolle. Es wird angenommen, dass autoreaktive T-Zellen in sekundären lymphoiden Organen (SLO) aktiviert werden, anschliessend in das Blutgefässsystem rezirkulieren und über die Blut-Hirn-Schranke ins ZNS einwandern. Dort können sie durch die Ausschüttung entzündlicher Zytokine weitere Entzündungszellen wie Makrophagen rekrutieren und mutmasslich auch direkt Axone schädigen.

Auf Grundlage dieser Erkenntnisse zur Pathogenese der MS wurde in den letzten Jahren eine Reihe von Medikamenten entwickelt, der zum Teil ein sehr spezifischer Wirkmechanismus zugrunde liegt. Fingolimod ist als Sphingosin-Agonist erster Vertreter dieser neuen Substanzklasse oraler Immunmodulatoren. Es bindet an Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptoren (S1PR) und hemmt dadurch die Migration von T-Lymphozyten aus SLO in die Blutzirkulation. Dies resultiert bei mit Fingolimod behandelten Patienten in einer Lymphopenie. Durch diesen Wirkmechanismus werden mutmasslich auch autoreaktive ZNS-spezifische T-Zellen daran gehindert, über die Blutzirkulation ins ZNS zu gelangen. Neben dieser direkten Wirkung auf das Immunsystem weisen tierexperimentelle Daten darauf hin, dass Fingolimod zusätzlich eine protektive Wirkung auf gliale Zellen und auch Neuronen hat.

## Anwendung und Wirkung

Fingolimod wird einmal täglich in der Dosierung von 0,5 mg als Tablette unabhängig von der Tageszeit oder von Mahlzeiten eingenommen. Klinisch zeigten sich in Phase-II- und Phase-III-Studien im Vergleich zu Placebo unter anderem signifikante Reduktionen der jährlichen Schubrate über zwei Jahre um ca. 50%, des Anteils der Patienten mit nach drei oder sechs Monaten bestätigter Behinderungsprogression um ca. 20–30% und einer Reihe von Aktivitätsparametern im MRI (z.B. Zahl kontrastmittelanreichernder Herde im MRI und Zahl neuer T2-Läsionen) [1–3].

Auch im aktiven Vergleich zu Interferon-beta 1a (1x/Woche i.m.) zeigten sich bei Fingolimod-behandelten Patienten nach einem Jahr eine signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate um ca. 50% und positive Effekte auf verschiedene Aktivitätsparameter im MRI [4, 5]. Ausserdem fand sich in den Phase-III-Studien bei mit Fingolimod behandelten Patienten sowohl im Vergleich zu Placebo als auch im Vergleich zu Interferon-beta 1a eine um ca. 30% reduzierte Abnahme des Hirnvolumens, was in Zusammenschau mit dem positiven Effekt auf die Behinderungsprogression möglicherweise ein Hinweis auf einen direkten neuroprotektiven Effekt des Medikaments ist. In offenen Follow-up-Beobachtungsstudien bestätigte sich unter einer Langzeitbehandlung von bis zu acht Jahren eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Fingolimod.

## Vorsichtsmassnahmen und unerwünschte Wirkungen

Zu beachten ist, dass die erste Einnahme von Fingolimod zu einer transienten Bradykardie führt und daher kardiale Vorerkrankungen als Kontraindikationen oder als Anlass für kardiologisch überwachte Vorsichtsmassnahmen zu beachten sind. Bei der Einnahme der ersten Tablette Fingolimod müssen alle Patienten kardial überwacht werden, und zwar mittels EKG vor und sechs Stunden nach Einnahme sowie stündlicher Puls- und Blutdruckkontrollen. Ausserdem sollten vor und nach Beginn der Therapie die Leberwerte und der Augenhintergrund wegen eines sehr selten auftretenden Makulaödems kontrolliert werden.

Trotz der mit dem Wirkmechanismus in Zusammenhang stehenden reversiblen Lymphopenie auf 20–30% des Ausgangswerts kam es in den Studien gegenüber Placebo und Interferon zu keiner generellen Häufung

Das Universitätsspital Basel als Anstellungsbehörde von L. Kappos und M. Mehling hat in den letzten 5 Jahren finanzielle Zuwendungen erhalten und ausschliesslich für die Unterstützung der Forschung eingesetzt im Rahmen von direkten Forschungsgutsprachen sowie Zahlungen für Tätigkeiten von L. Kappos in Beratergremien, Leitungsausschüssen internationaler Studien und Vorträge bei nationalen und internationalen Tagungen. Diese Zahlungen erfolgten von Actelion, Advancell, Allozyne, Bayer, Bayhill, Biogen Idec, BioMarin, CSL Behring, Eli Lilly, GeNeuro, Genmab, Glenmark, Merck Serono, MedicinOva, Mitsubishi Pharma, Novartis, Novonordisk, Peptimmune, Roche, Sanofi-Aventis, Santhera, Teva, UCB, Wyeth, Schweizerischer Nationalfonds, Schweizerische MS-Gesellschaft, Europäische Union, Gianni Rubatto Stiftung, Roche Research Foundation und Novartis Research Foundation.

leichter oder schwerer Infektionen, lediglich die Rate von Infekten der oberen Luftwege war leicht erhöht. Patienten, die weder Varizellen hatten noch gegen VZV geimpft sind, sollten vor Beginn einer Therapie mit Fingolimod auf VZV-Antikörper getestet und im Falle eines negativen Resultats geimpft werden. Impfungen werden unter Fingolimod gut vertragen, es fanden sich jedoch Hinweise auf ein weniger starkes Ansprechen auf die saisonale Influenza-Impfung.

## Zulassung

Vor dem Hintergrund der guten Verträglichkeit und auf Grundlage der sehr guten klinischen Wirksamkeit wurde Fingolimod 2010 in den USA und Kanada und 2011 von der Europäischen Arzneimittelbehörde zugelassen. In der Schweiz ist Fingolimod seit 2011 zur Behandlung von Patienten mit schubförmig-remittierender MS zugelassen (bei Erstverschreibung durch den Facharzt FMH für Neurologie), ohne Einschränkung in Abhängigkeit vom Grad der Krankheitsaktivität oder einer möglichen Vorbehandlung. Somit kann Fingolimod als First-line-Therapie oder als Alternative bei schlechter Verträglichkeit oder ungenügender Wirksamkeit anderer immunmodulatorischer Medikamente wie Glatiramercetat, Interferon-beta-Präparate oder Natalizumab zur Behandlung der schubförmigen MS eingesetzt werden. Für Patienten mit Spritzenangst oder starken Nebenwirkungen von Injektionen ist das oral eingenommene Fingolimod eine besonders attraktive Therapieoption. In einer grossen internationalen klinischen Studie wird

derzeit ausserdem die Wirksamkeit von Fingolimod bei Patienten mit primär progredienter MS untersucht.

## Preise

Der Preis einer Jahresbehandlung (PP) beträgt ca. 25 300 CHF (inkl. vereinbarter Rückzahlungen pro bezogene Packung an die Kasse). Zum Vergleich die Kosten weiterer MS-Therapeutika: Copaxone® ca. 20 100 CHF, Avonex® ca. 21 100 CHF, Betaferon 21 150 CHF, Rebif® ca. 24 900 CHF (multidose), Tysabri® ca. 28 400 CHF.

---

## Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Ludwig Kappos  
 Chefarzt Neurologische Klinik und Poliklinik  
 Petersgraben 4  
 CH-4031 Basel  
[Ludwig.Kappos\[at\]usb.ch](mailto:Ludwig.Kappos[at]usb.ch)

---

## Literatur

- 1 Kappos L, Antel J, Comi G, Montalban X, O'Connor P, Polman CH, et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;355(11):1124–40.
- 2 Kappos L, Radue EW, O'Connor PW, Polman CH, Hohlfeld R, Calabresi PAJ, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):387–401.
- 3 Radue EW, O'Connor P, Polman CH, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, et al. Impact of Fingolimod Therapy on Magnetic Resonance Imaging Outcomes in Patients With Multiple Sclerosis. *Arch Neurol.* 2012;1–11.
- 4 Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):402–15.
- 5 Khatri B, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Kappos L, Montalban X, et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurology.* 2011;10(6):520–9.