

Journal für

# Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/  
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Aktuelles: Mode of Action –**

**Fingolimod**

Pickl FW

*Journal für Neurologie*

*Neurochirurgie und Psychiatrie*

2016; 17 (1), 28-30

Homepage:

**www.kup.at/**

**JNeurolNeurochirPsychiatr**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche

Indexed in  
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Journal für

# Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

# e-Abo kostenlos

## Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

## Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

## Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

## Das e-Journal **Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie**

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

[www.kup.at/JNeurolNeurochirPsychiatr](http://www.kup.at/JNeurolNeurochirPsychiatr)

# Aktuelles: Mode of Action – Fingolimod

W. F. Pickl

Bei der Multiplen Sklerose handelt es sich um eine entzündliche, demyelinierende Autoimmunerkrankung des Zentralnervensystems [1]. Die MS stellt eine der Hauptursachen für Behinderung und Arbeitsunfähigkeit in der Gruppe der jungen Erwachsenen dar [2]. Neben genetischen Faktoren scheinen Umweltfaktoren eine bedeutende Rolle im Rahmen der Entstehung der MS zu spielen. Die Erkrankung wird initial durch den Untergang von Axonen dominiert, im späteren Krankheitsverlauf tritt die chronische Neurodegeneration in den Vordergrund. Wir kennen unterschiedliche Verlaufsformen der MS. Ihr Spektrum reicht von schubförmig-remittierenden (RRMS) über primär progrediente (PPMS) bis zu sekundär progredienten (SPMS) Verlaufsformen.

Angepaßt an die vielgestaltigen Verlaufsformen der MS sind in den letzten beiden Jahrzehnten unterschiedliche, krankheitsmodifizierende Therapieformen für die einzelnen MS-Subtypen entwickelt worden und am Patienten zum Einsatz gekommen. Zu den krankheitsmodifizierenden, immunmodulatorisch wirksamen Therapeutika zählen Interferon-beta Präparate (z. B. Extavia), Glatiramer-Azetat (Copaxone), Natalizumab (Tysabri), Alemtuzumab (Lemtrada), Dimethylfumarat (Tecfidera), Teriflunomid (Aubagio) und Fingolimod (Gilenya).

Die Gruppe der immunmodulierenden MS-Therapeutika hat zwei wesentliche Ziele:

- (1) die Schubraten zu reduzieren sowie
- (2) die Anhäufung der durch MRI ermittelbaren Gehirnläsionen zu vermindern.

Da vor allem die initialen Phasen der MS-Erkrankung eine starke entzündliche Komponente aufweisen, herrscht allgemeine Übereinstimmung, dass immunmodulatorische MS-Therapien früh und aggressiv angelegt werden sollen, um einen maximalen Erfolg für die Patienten zu erzielen.

Die immunmodulatorisch wirksamen MS-Therapeutika lassen sich nach ihren hauptsächlich wirkenden Mechanismen in unterschiedliche Gruppen einteilen. Demgemäß unterscheidet man T- und B-Lymphozyten-zentrierte Immuntherapeutika, zytokinbasierte Immuntherapeutika sowie Therapeutika, die vorwiegend auf die Lymphozytenwanderung und -aktivierung Einfluß nehmen.

Da im Rahmen der MS spezifische Komponenten des Zentralnervensystem von Lymphozyten angegriffen werden, beruhen einige MS-Therapeutika auf dem Prinzip, die krankheitsspezifischen und -verursachenden Lymphozyten an der Einwanderung ins ZNS zu hindern. Das kann einerseits durch die Blockade von (mehr oder weniger organotypischen) Adhäsionsmolekülen und deren Rezeptoren erreicht werden. Im Falle von Natalizumab binden humanisierte Antikörper an die  $\alpha4$ -Untereinheit des  $\alpha4\beta1$ -Integrins der Lymphozyten und reduzieren dadurch deren VCAM-vermittelte Überquerung der Blut-Hirn-Schranke [3]. Dieser Wirkmechanismus führt zu einer signifikanten Verminderung von Schubraten und Behinderungen [3], birgt aber auch die Gefahr für die Patienten in sich, vermehrt an sogenannten opportunistischen Erkrankungen des ZNS, wie etwa der durch Reaktivierung des John-Cunningham-Virus (JCV) verursachten progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), zu erkranken [4].

Fingolimod (Gilenya) vermindert ebenfalls die Einwanderung von krankheitsverursachenden Lymphozyten ins ZNS. Dies wird jedoch durch eine generelle Verminderung der Lymphozytenzirkulation im peripheren Blut erreicht [5]. Fingolimod wirkt dabei als sogenannter Superagonist auf die Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptoren der Lymphozyten und führt zu deren langandauernder Modulation. Da für den Austritt der Lymphozyten aus den sekundären Lymphorganen in die Blutzirkulation eine hohe Expression der Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptoren vonnöten ist, hat das zur

Folge, dass die Lymphozyten länger in den sekundären Lymphorganen verweilen müssen, d.h. ebendort retiniert werden. Dies führt zu einer beabsichtigten Lymphopenie im peripheren Blut, welche durch eine reversible Umverteilung der Lymphozyten von der Blut-Zirkulation in die sekundären Lymphorgane bewerkstelligt wird.

Im Gegensatz zu anderen immunmodulierenden MS-Therapeutika, z. B. Glukokortikoiden, Dimethylfumarat oder Alemtuzumab, kommt es jedoch unter Fingolimod-Therapie zu keiner systemischen Lymphopenie, was auch durch die generell rasche Normalisierung der Lymphozytenwerte nach Absetzen von Fingolimod ersichtlich wird.

Von besonderer Bedeutung sind auch die kürzlich erlangten Erkenntnisse, dass Fingolimod nicht auf alle T-Lymphozyten-Subpopulationen in gleichem Maße wirkt. Tatsächlich vermindert Fingolimod vor allem die Zirkulation von sogenannten zentralen Gedächtnis-T-Zellen. Das scheint von großer Wichtigkeit zu sein, da sich unter den zentralen Gedächtnis-T-Zellen der Großteil der pathognomonischen, IL17-produzierenden T-Zellen befindet [6], d.h. sowohl die Th17-Zellen selbst als auch die IL-17-produzierenden  $V\gamma4^+$   $\gamma\delta$ T-Zellen [7]. Die präferentielle Wirkung von Fingolimod auf IL-17-produzierende T-Lymphozyten läßt sich auch an der signifikanten Verminderung der IL-17-Produktion von peripheren T-Lymphozyten ablesen, welche von Patienten unter Fingolimod-Therapie isoliert wurden [8].

Trotz der zum Teil beträchtlichen Fingolimod-induzierten Lymphopenie – tolerierbar sind laut österreichischer Arzneimittelinformation Werte bis 0,2 G/l, laut Empfehlung der Schweizer Kollegen Werte bis 0,1 G/l (<http://www.swissmedicinfo.ch/>) – wurde bis dato weder eine signifikante Häufung von leichten noch von schweren Infektionserkrankungen unter Behandlung mit Fingolimod beobachtet [9]. Dieses

scheinbare Paradoxon ist darauf zurückzuführen, dass Fingolimod zwar die Zirkulation von zentralen T-Gedächtniszellen vermindert, nicht aber jene der T-Effektor-Gedächtniszellen, welche unter Fingolimodtherapie tatsächlich sogar vermehrt zirkulieren [6]. Ein regelmäßiges Lymphozytenmonitoring ist für Patienten unter Fingolimodtherapie in jedem Fall unumgänglich und soll sicherstellen, dass noch niedrigere Lymphozytenwerte erkannt und gegebenenfalls die Therapie pausiert werden kann.

Es ist wichtig festzustellen, dass die periphere Lymphopenie unter Fingolimodtherapie nicht mit jener zu vergleichen ist, welche z. B. unter Therapie mit Lemtrada, Dimethylfumarat oder Azathioprin beobachtet wird. Alle drei Therapeutika führen zu einer systemischen und auch nach Absetzen langandauernden Lymphopenie, d. h. zu einer Lymphopenie in allen Kompartimenten des Körpers, wo sich Lymphozyten üblicherweise aufhalten. Das erklärt auch, wieso der Grad der tolerierbaren peripheren Lymphopenie unter Fingolimodtherapie ein wesentlich höherer sein kann als z. B. unter Dimethylfumarat-Therapie (0,1–0,2 G/l versus 0,5 G/l).

Sporadisch auftretende Fälle von PML sind auch unter DMF- [10] oder Fingolimodtherapie [11] bei MS-Behandlung, bzw. Lemtrada-Therapie bei Behandlung anderer Grundkrankheiten [12] beobachtet worden. Diese sporadischen Fälle müssen ernst genommen und genau untersucht werden, wobei vor allem vorbestehende Komorbiditäten und/oder die Vorbehandlung mit zytoreduktiven bzw. immunmodulatorischen Therapien als potentielle Risikofaktoren in Betracht gezogen werden müssen, welche für sich alleinstehend bereits mit einem höheren PML-Erkrankungsrisiko vergesellschaftet sind (z. B. hämatologische Erkrankungen, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises etc).

#### Literatur:

1. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 938–52.
2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359: 1221–31.
3. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899–910.
4. Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, Bollen AW, Pelletier D. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med* 2005; 353: 375–81.

5. Kappos L, Antel J, Comi G, Montalban X, et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 355: 1124–40.
6. Mehling M, Lindberg R, Raulf F, Kuhle J, et al. Th17 central memory T cells are reduced by FTY720 in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 75: 403–10.
7. Maeda Y, Seki N, Kataoka H, Takemoto K, et al. IL-17-Producing Vgamma4+ gamma delta T Cells Require Sphingosine 1-Phosphate Receptor 1 for Their Egress from the Lymph Nodes under Homeostatic and Inflammatory Conditions. *J Immunol* 2015; 195: 1408–16.
8. Brinkmann V. FTY720 (fingolimod) in Multiple Sclerosis: therapeutic effects in the immune and the central nervous system. *Br J Pharmacol* 2009; 158: 1173–82.
9. Francis G, Kappos L, O'Connor P, Collins W, et al. Temporal profile of lymphocyte counts and relationship with infections with fingolimod therapy. *Mult Scler* 2014; 20: 471–80.
10. Rosenkranz T, Novas M, Terborg C. PML in a patient with lymphocytopenia treated with dimethyl fumarate. *N Engl J Med* 2015; 372: 1476–8.
11. Novartis 2015. Gilenya safety update. <https://http://www.novartis.com/news/statements/gilenya-information-center>: (besucht am 27.01.2016).
12. Martin SI, Marty FM, Fiumara K, Treon SP, et al. Infectious complications associated with alemtuzumab use for lymphoproliferative disorders. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 16–24.

#### Korrespondenzadresse:

ao. Univ. Prof. Dr. Winfried F. Pickl  
 Institut für Immunologie  
 Medizinische Universität Wien  
 A-1090 Wien, Lazarettgasse 19  
 E-mail:  
 winfried.pickl@meduniwien.ac.at

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)