

Fingolimod nach der Zulassung

Erfahrungen im klinischen Alltag bei der Therapie der multiplen Sklerose

Aiden Haghikia, Bochum/Oxford, und Ralf Gold, Bochum

Fingolimod markiert den Beginn der oralen immunprophylaktischen Therapie der multiplen Sklerose (MS). Etwa eineinhalb Jahre nach der Zulassung, zunächst durch die amerikanische Arzneimittel-Zulassungsbehörde FDA als Basistherapie und dann durch die europäische Arzneimittelagentur (EMA) als Eskalationstherapie, können wir bereits Bilanz über die Wirksamkeit und die Nebenwirkungen des Fingolimod bei der Therapie von MS-Patienten im klinischen Alltag ziehen. Inzwischen sind mehr als 35 000 MS-Patienten mit Fingolimod behandelt worden oder in Behandlung, und es bestehen rund 20 000 Patientenjahre Medikamentenerfahrung. Diese Zahlen lassen erste Rückschlüsse über die Tauglichkeit von Fingolimod im klinischen Alltag zu.

In der vorliegenden Aktualisierung gehen wir vor allem der Frage nach, ob die während der Zulassungsstudien beobachteten Nebenwirkungen, unter anderem die tödlich verlaufenden viralen Enzephalitiden und die transiente Abnahme der Herzfrequenz unter Fingolimod, auch in der Klinik beobachtet werden, und falls dies der Fall sein sollte, ob die Häufigkeit mit den Studiendaten vergleichbar ist. Diese Nebenwirkungen haben inzwischen, Anfang 2012, zu einer Revision der Zulassung durch die EMA mit einer Erweiterung der Warnhinweise beim therapeutischen Einsatz von Fingolimod geführt. Mittlerweile liegen auch Berichte über

Nebenwirkungen unter der Fingolimod-Therapie vor, die in den Studien nicht beobachtet worden waren, und es sind systematische Studien mit gesunden Probanden zur Klärung der kardialen Wirkung von Fingolimod durchgeführt worden. Zudem sind Vorsichtsmaßnahmen erarbeitet worden, um das Risiko von Infektionen von minimieren.

Daten aus Post-hoc-Analysen von Subgruppen der Phase-III-Studien unterstreichen die Wirksamkeit von Fingolimod in der MS-Therapie und liefern indirekte Hinweise für dessen neuroprotektiven Effekt, der aus der experimentellen Forschung bekannt ist. Insgesamt bestätigt die klinische Erfahrung mit Fingolimod bei der Behandlung von MS-Patienten die Ergebnisse der Phase-III-Studien bezüglich des Wirksamkeits- und Nebenwirkungsprofils.

Schlüsselwörter: Fingolimod, Update im klinischen Alltag, kardiale Nebenwirkungen, Infektionen, Wirksamkeit

Psychopharmakotherapie 2012;19:227–30.

Fingolimod im klinischen Alltag

Nebenwirkungen und Sicherheit

Nach Auftreten von zwei tödlich verlaufenden Enzephalitis-Fällen in den Zulassungsstudien – verursacht durch Herpes- bzw. Varicella-Zoster-Viren (VZV) – und kardialen Nebenwirkungen wurde die Zulassung von Fingolimod (Gilenya[®], Novartis, Basel) zur Therapie der multiplen Sklerose (MS)

durch die EMA nur eingeschränkt, und zwar als Eskalationstherapie beschlossen. In den USA erteilte die FDA hingegen eine Zulassung als Basisprophylaxe, allerdings mit der Auflage, der Hersteller müsse prospektive Sicherheitsstudien auch nach der Zulassung durchführen. Inzwischen ist auch von der EMA eine Revision der Zulassung von Fingolimod erfolgt, nachdem von einem unklaren Todesfall 24 Stunden nach der ersten Fingolimod-Gabe berichtet wurde. Das CHMP (Committee for medicinal products for human use [Ausschuss für Humanarzneimittel]) untersuchte diesen Fall und 14 weitere Todesfälle, die in Zusammenhang mit Fingolimod aufgetreten waren, wobei in den meisten dieser Fälle eine kardiovaskuläre Erkrankung in der Anamnese vorlag. Das CHMP kam im April 2012 zu dem Schluss, dass kein direkter Zusammenhang zwischen den Todesfällen und der Therapie mit Fingolimod bestehen würde [1]. Zudem würde die krankheitsreduzierende Wirkung von Fingolimod gegenüber dem Risiko von therapieassoziierten Nebenwirkungen überwiegen. Allerdings wurde auch eine Erweiterung der Vorsichtsmaßnahmen bei der Verabreichung von Fingolimod beschlossen, die eine kardiale Dauerüberwachung für die ersten sechs Stunden nach der ersten Me-

Dr. Aiden Haghikia, Neurologische Klinik, St. Josef-Hospital, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum, Gudrunstraße 56, 44791 Bochum und Nuffield Department of Clinical Neurosciences, Weatherall Institute of Molecular Medicine, John Radcliffe Hospital, University of Oxford, Oxford, OX3 9DS, United Kingdom, E-Mail: aiden.haghikia@ndm.ox.ac.uk
Prof. Dr. med. Ralf Gold, Neurologische Klinik, St. Josef-Hospital, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum, Gudrunstraße 56, 44791 Bochum

dikamentendosis beinhaltet. Auch sollte bei MS-Patienten mit einer schwerwiegenden kardialen Vorgeschichte von der Therapie mit Fingolimod möglichst abgesehen werden und bei absolut notwendiger Indikation eine engmaschige kardiale Überwachung in Zusammenarbeit mit einem Kardiologen angestrebt werden. Auch außerhalb Europas, etwa in der US-amerikanischen Neurologie wird zunehmend die Meinung vertreten, dass trotz der Zulassung als Basistherapie Fingolimod in der klinischen Realität als erste Eskalationstherapie nach Versagen von herkömmlichen Basistherapeutika eingesetzt wird und die bisherigen Immunsuppressiva eine eigene etablierte zweite Eskalationsstufe darstellen [9].

Fingolimod und das kardiovaskuläre System

Kardiomyozyten, vor allem in den Vorhöfen, exprimieren mit unterschiedlicher Ausprägung verschiedene Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptoren (S1PR), so dass es nicht überrascht, wenn die Wirkung von Fingolimod eine kardiale Komponente über einen Angriff an Muskelzellen oder am Reizleitungssystem aufweist [8]. Nach Bindung an S1PRs führt Fingolimod zur Aktivierung einer intrazellulären Kaskade, die letztendlich eine Hyperpolarisation und verringerte Erregbarkeit der Kardiomyozyten bewirkt, was die reduzierte Herzfrequenz erklärt. Dieser Effekt ist allerdings zeitlich selbstlimitierend, da die chronische Einnahme von Fingolimod eine Rezeptor-Desensibilisierung bedingt.

In den klinischen Studien war dosisabhängig eine transiente Abnahme der Herzfrequenz etwa vier Stunden nach Gabe von Fingolimod aufgetreten, die allerdings bei über 99% der Patienten keine Symptome verursachte [2, 7]. Lediglich eine kleine Minderheit zeigte leichtgradige Symptome, wie Schwindelgefühl und Müdigkeit, die aber nicht länger als 24 Stunden anhielten. Zudem wurden ebenfalls dosisabhängig kardiale Reizüberleitungsverzögerungen im Sinne von AV-Blöcken ersten Grades unter Fingolimod verzeichnet.

Um der Frage nach langfristigen kardialen Veränderungen unter Fingolimod nachzugehen, führte der Hersteller eine Studie mit gesunden Probanden durch, in der 39 Teilnehmer 14 Tage lang entweder Fingolimod in den Dosierungen 0,5 und 1,25 mg täglich oder Placebo erhielten und kardiopulmonal engmaschig beobachtet wurden [11]. Die Ergebnisse dieser Studie bestätigten hauptsächlich die zuvor in den Zulassungsstudien erhobenen Befunde zur kardialen Wirkung von Fingolimod bei MS-Patienten: im Vergleich zu Placebo kam es dosisabhängig zu einer moderaten Herzfrequenzabnahme von 10 bis 15 Schlägen pro Minute innerhalb der ersten drei bis fünf Stunden nach Verabreichung der Substanz [4]. Aus den Phase-III-Studien ist bekannt, dass sich die wesentliche kardiale Wirkung bereits sechs Stunden nach Therapiebeginn zurückbildet und die Herzfrequenz sich unter laufender Fingolimod-Therapie innerhalb von etwa einem Monat vollständig normalisiert [2].

Eine viermonatige Erweiterungsstudie, die mit über 2400 MS-Patienten im Anschluss an die Phase-III-Studien open Label durchgeführt wurde, diente der Beobachtung von Nebenwirkungen unter einer Dosis von 0,5 mg Fingolimod täglich. Die vorläufigen und noch nicht publizierten Daten scheinen die bisherigen Erwartungen bezüglich der relativ unproblematischen kardialen Nebenwirkung und sonstiger Symptome zu bestätigen.

Aus diesen Kenntnissen über die kardiale Reaktion auf die Fingolimod-Therapie ergeben sich für den klinischen Einsatz der Substanz einige Vorsichtsmaßnahmen, die zu beachten sind und auf die in den überarbeiteten MS-Leitlinien detailliert Bezug genommen wird. So gilt es, eine sechsstündige kardiale Beobachtung mittels EKG nach erster Gabe einzuhalten, und der Einsatz von Fingolimod ist bei Erregungsleitungsstörungen, wie AV-Block II Typ Mobitz und höhergradig, kontraindiziert. Ebenfalls zu vermeiden ist Fingolimod bei Patienten unter bestimmten Antiarrhythmika, wie Ajmalin und Disopyramid, und negativ chronotro-

pen Substanzen und Digitalis-Präparaten.

Fingolimod und Infektionen

Aufgrund des nicht depletierenden Charakters von Fingolimod auf den zellulären Bestand der Immunabwehr treten kaum mehr Infektionen oder schwere Infektionen auf als etwa mit dem Vergleichspräparat Interferon beta-1a in der Zulassungsstudie [2]. Allerdings erregten die beiden tragisch verlaufenden Enzephalitiden unter der höheren Dosierung von 1,25 mg Fingolimod viel Aufmerksamkeit, und auch dieser Aspekt wurde in der Nachbeobachtungsstudie genauer beleuchtet. Bei den meisten Infektionen handelte es sich um leicht- bis mittelschwere Infektionen des Nasopharynx bzw. der oberen Atemwege. Lediglich Herpes-Virus-Infektionen wurden vergleichsweise vermehrt unter der höheren Dosierung von 1,25 mg Fingolimod beobachtet. In Deutschland ist es obligatorisch, die Anamnese bezüglich abgelaufener VZV-Infektionen zu erheben und im Fall einer negativen Anamnese bzw. eines fehlendem Immuntiters vor Therapieinitiation eine Impfung vorzunehmen. Zudem ist Fingolimod kontraindiziert bei chronisch-infektiösen Erkrankungen, wie Hepatitis B/C und Tuberkulose. Bei bislang unklarem Einfluss einer Fingolimod-Therapie auf die aktive Immunisierung sollte auf Impfungen mit Lebendimpfstoffen verzichtet werden bzw. es sollte nicht mit ausreichendem Impfschutz gerechnet werden. Weiterhin ist die Kombination von Fingolimod mit anderen immunmodulatorischen oder -suppressiven Arzneistoffen kontraindiziert.

Fingolimod und Makulaödem

Obwohl sich kein eindeutiger Zusammenhang mit dem Wirkungsmechanismus von Fingolimod ableiten lässt, ist das dosisabhängige Auftreten von Makulaödemem unter der Therapie aus den Zulassungsstudien bekannt, ebenso wie die erhöhte Suszeptibilität in höherem Lebensalter. Dabei war etwa die Hälfte aller Fälle symptomatisch und die Fälle traten etwa drei bis vier Monate nach

Therapiebeginn auf [5]. Eine kürzlich publizierte Arbeit unterstützte eher die Auffassung, dass die Erkrankung MS per se zu mikrozystischen Makulaödem prädisponiert: Etwa 4,7% der untersuchten 318 MS-Patienten wiesen mittels optischer Kohärenztomographie ein Makulaödem auf, wohingegen dieser Befund bei keiner der 52 gesunden Kontrollpersonen nachzuweisen war [6]. Interessanterweise waren im Rahmen der TRANSFORMS-Studie [2] bei maximal 1,1% der mit der höheren Dosierung von 1,25 mg Fingolimod behandelten Gruppe Makulaödeme beschrieben worden.

Im deutschsprachigen Raum wird bis auf Weiteres eine augenärztliche Untersuchung vor Beginn der Therapie mit Fingolimod empfohlen, wenn eine positive Anamnese für sonstige prädisponierende Faktoren wie Diabetes mellitus oder Uveitis vorliegt. Nach drei bis vier Monaten Therapie ist die Untersuchung sogar obligatorisch.

Weitere mit Fingolimod assoziierte Nebenwirkungen

Sekundäre Erkrankungen, die zwar selten, aber dennoch im Zusammenhang mit Fingolimod in den klinischen Studien auftraten, waren malignes Melanom und Basaliom. Allerdings traten in einer der beiden Zulassungsstudien Melanome gleichermaßen in der Fingolimod- und Placebo-Gruppe auf, so dass keine klare Kausalität abgeleitet werden konnte [7]. Hier empfiehlt es sich ebenfalls, Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen und neben der Frage nach dermatologischen Neoplasien in der Anamnese bei Verdacht eine dermatologische Untersuchung vor Therapiebeginn durchführen zu lassen.

In den Zulassungsstudien wurden dosisabhängig asymptomatische Erhöhungen der Alanin-Aminotransferase (ALT, syn. GPT) unter Fingolimod beobachtet, die größtenteils unter der Therapie zurückgingen und sich nach Absetzen vollständig reversibel zeigten. Bei Blutuntersuchungen wie etwa bei routinemäßigen Blutbilduntersuchungen empfiehlt es sich, auch die Leberenzymwerte zu beobachten.

Fingolimod im klinischen Alltag – erstes Fazit

Etwa eineinhalb Jahre nach der Zulassung ist insgesamt eine positive Bilanz über das klinische Abschneiden von Fingolimod bezüglich des Wirksamkeits- und Nebenwirkungsprofils bei der Therapie von MS-Patienten gerechtfertigt. Ausgeweitete Analysen, die post hoc an Daten aus den Zulassungsstudien durchgeführt wurden, zeigen positive Ergebnisse für die Wirksamkeit von Fingolimod auch bei spezifischen Fragestellungen. Beispielsweise wurde in einer Subanalyse der Einfluss von Krankheitsaktivität und Vortherapie vor Studienbeginn auf die Wirksamkeit von Fingolimod während der Studie untersucht [5]. In dieser Subanalyse zeigte sich unter anderem eine deutliche Reduktion der Schubrate auch bei Patienten mit starker Krankheitsaktivität, die vor der Therapie mit Fingolimod entweder ohne Therapie oder unter immunmodulatorischer Therapie viele Schübe gehabt hatten. Eine weitere Subanalyse, die ebenfalls post hoc an Daten aus den Zulassungsstudien durchgeführt wurde, bestätigte die vorherigen Beobachtungen zur Wirksamkeit von Fingolimod auf die Krankheitsaktivität in der Bildgebung, darüber hinaus wurde weniger Atrophie beobachtet [10]. Letztere Aussage kann als indirekter Hinweis auf ein regeneratives Potenzial von Fingolimod auf die Myelin bildenden Oligodendrozyten bzw. deren Vorläuferzellen gewertet werden, das in experimentellen Arbeiten beschrieben wurde. Fingolimod hat sich auch bislang als Alternative bewährt für Fälle, bei denen ein bestehendes Eskalationsmedikament wegen Unverträglichkeit oder Wirkungsverlust ersetzt werden musste, vorausgesetzt dass die Auswaschzeiten eingehalten wurden, zum Beispiel zwei Monate für Natalizumab oder mindestens drei Monate für das Immunsuppressivum Mitoxantron.

Wie für alle neu eingesetzten Präparate gilt allerdings auch für Fingolimod, dass klinische Wachsamkeit und Sicherheitsuntersuchungen angebracht

sind, bis noch mehr Erfahrungswerte aus dem klinischen Alltag beim therapeutischen Einsatz vorliegen.

Interessenkonflikte

AH hat keinen Interessenkonflikt über den Zeitraum der letzten zwei Jahre zu berichten.

RG hat Redner- und Beraterhonorare sowie Forschungsunterstützung von Bayer, BiogenIdec, MerckSerono, Novartis und TEVA erhalten.

Fingolimod in the postmarketing phase: clinical experience in the clinical practice for therapy of multiple sclerosis

Fingolimod marked the beginning of oral immunotherapy in multiple sclerosis (MS). Now, roughly one and a half years after its authorisation, first by the FDA as first line therapy and then by the EMA as escalation therapy, we can draw first conclusions from its use in clinical practice on safety and efficacy in MS patients. Meanwhile over 35,000 MS patients have been or are being treated with fingolimod with more than 20,000 patients' years of use. These figures qualify for first conclusions on the performance of fingolimod in daily use.

In this update, our focus of interest is whether the side effects that occurred during pivotal trials, especially fatal cases of viral encephalitis and transient effects on the heart rate were observed in the post-marketing phase, and if so, whether the frequencies of these cases have been comparable to the study data. The adverse events reported under fingolimod therapy led to a review of the approval by EMA beginning of 2012. In the meantime numerous case reports have added to possible rare side effects of fingolimod that had not been observed previously, but also systematic trials in healthy volunteers have been conducted to answer question regarding cardiac side effects. In addition, preventive measures have been proposed to minimize the risk of infections.

Follow-up data derived from post hoc analyses in subgroups of the phase III study cohorts further strengthen the efficacy of fingolimod in reducing MS disease activity, and indirectly support its putative neuroprotective feature. Overall, clinical experience with fingolimod in MS patients confirms the phase III study results concerning efficacy and drug safety.

Key words: Fingolimod, update in clinical practice, cardiac side effects, infections, efficacy

Literatur

1. CHMP. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2012/04/WC500125689.pdf (Zugriff am 15.07.2012).
2. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:402–15.
3. Cohen JA, Chun J. Mechanisms of fingolimod's efficacy and adverse effects in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2011;69:759–77.
4. de Sa JC, Airas L, Bartholome E, et al. Symptomatic therapy in multiple sclerosis: a review for a multimodal approach in clinical practice. *Ther Adv Neurol Disord* 2011;4:139–68.

5. Devonshire V, Havrdova E, Radue EW, et al. Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: subgroup analyses of the double-blind, randomised, placebo-controlled FREEDOMS study. *Lancet Neurol* 2012;11:420–8.
6. Gelfand JM, Nolan R, Schwartz DM, Graves J, et al. Microcystic macular oedema in multiple sclerosis is associated with disease severity. *Brain* 2012;135:1786–93.
7. 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.
8. Means CK, Brown JH. Sphingosine-1-phosphate receptor signalling in the heart. *Cardiovasc Res* 2009;82:193–200.
9. Pelletier D, Hafler DA. Fingolimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;366:339–47.
10. Radue EW, O'Connor P, Polman CH, et al. Impact of fingolimod therapy on magnetic resonance imaging outcomes in patients with multiple sclerosis impact of fingolimod therapy in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2012 Jul 2;1–11, doi:10.1001/archneurol.2012.1051. [Epub ahead of print].
11. Schmouder R, Hariry S, David OJ. Placebo-controlled study of the effects of fingolimod on cardiac rate and rhythm and pulmonary function in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:355–62.

Teriflunomid: Eine orale Alternative zu bisherigen MS-Therapien?

Gisa Ellrichmann und Ralf Gold, Bochum

Die Therapie der schubförmigen multiplen Sklerose (MS) hat in den letzten zwei Jahrzehnten eindrucksvolle Fortschritte gemacht. Die immunmodulierende Therapie mit Interferon beta oder Glatirameracetat hat sich als Standard etabliert. Mit Blick auf die Lebensqualität und die erforderliche langfristige Compliance werden in den letzten Jahren verschiedene neue immunmodulatorische Wirkstoffe geprüft, vor allem solche, die oral anwendbar sind. Zu diesen gehört Teriflunomid, das aktive Prinzip des langwirksamen Antirheumatikums Leflunomid. Das klinische Studienprogramm und dessen erste Ergebnisse werden im Folgenden vorgestellt.

Schlüsselwörter: Multiple Sklerose, Teriflunomid, orale Immuntherapien

Psychopharmakotherapie 2012;19:230–3.

Zurzeit existieren zahlreiche Möglichkeiten zur Therapie der multiplen Sklerose (MS), einer chronischen Erkrankung des Zentralnervensystems, die trotz verschiedener Behandlungsansätze unverändert die häufigste neurologische Ursache von Behinderungen bei jungen Erwachsenen ist. Die Zahl der verfügbaren Immuntherapien für die schubförmige MS hat besonders in den vergangenen 15 Jahren zugenommen. In der aktualisierten Leitlinie zur Diagnose und Therapie der multiplen Sklerose [22] wurde das Stufenschema für

den Einsatz der bestehenden MS-Therapien in seiner Grundstruktur bestätigt und um neue Therapiemöglichkeiten erweitert.

Bereits seit Anfang der 1990er-Jahre wurden beginnend mit Natalizumab Arzneimittel mit neuen Applikationswegen als Alternative zu den Interferonen und Glatirameracetat mit subkutaner bzw. intramuskulärer Applikation entwickelt. Der Wunsch von MS-Patienten nach einer regelmäßig anzuwendenden, sicheren und wirksamen oralen Behandlung erlangt zunehmend an

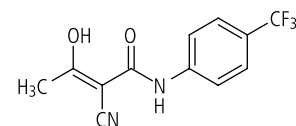


Abb. 1.
Teriflunomid

Bedeutung. Seit einigen Jahren werden zahlreiche orale Immuntherapeutika zur Behandlung der schubförmigen MS entwickelt. Wenn diese in den

Dr. med. Gisa Ellrichmann, Prof. Dr. med. Ralf Gold, Neurologische Klinik, St. Josef-Hospital, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum, Gudrunstraße 56, 44791 Bochum, E-Mail: Gisa.Ellrichmann@ruhr-uni-bochum.de