



- online med.-wiss. Anfragen stellen
- med.-wiss. Video-Calls buchen (nur für Fachkreise)
- detaillierte Informationen zu unseren Präparaten (auch zum Download)

Gilenya – Wirkmechanismus

Diese Informationen dienen zur Beantwortung Ihrer spontanen medizinischen Anfrage. Bitte beachten Sie, dass die hier zur Verfügung gestellten Informationen einzig im Zusammenhang mit Ihrer spontan gestellten Anfrage zu verstehen sind.

Gilenya® (Wirkstoff: Fingolimod) ist ein orales Medikament zur krankheitsmodifizierenden Monotherapie einer hochaktiven schubförmig verlaufenden Multiplen Sklerose (MS) bei erwachsenen Patienten sowie Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 10 Jahren mit entweder hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie oder bei Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose (≥ 2 Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr + ≥ 1 Gd-anreichernde Läsion oder erhöhte T2-Läsionen im Vergleich zum kürzlichen Vor-MRT) ⁽¹⁾.

Allgemeines

Gilenya bewirkt eine Absenkung der Zahl der Lymphozyten im Blut, wodurch auch die Anzahl der potentiell autoaggressiven Lymphozyten in peripheren Geweben inklusive des ZNS reduziert wird. Dies ist bei der MS von besonderer Bedeutung, da nach heutigem Verständnis die schubförmige Symptomatik vor allem durch entzündliche lymphozytäre Infiltrate im Gehirn bzw. Rückenmark hervorgerufen wird. Durch Verminderung dieser Zellpopulationen im ZNS könnte es zur Reduktion von Gliose und axonalen Schäden sowie zur Unterstützung von endogenen Reparaturmechanismen nach Nervenschädigungen kommen.

Physiologische protektive Immunantwort

Auf der Suche nach fremden Antigenen besteht eine kontinuierliche Zirkulation von Lymphozyten (insbesondere T-Zellen) zwischen Blut, Körpergeweben, Lymphbahnen und Lymphknoten. Dieser Prozess wird u.a. über die Expression von S1P₁-Rezeptoren auf Lymphozyten reguliert, indem die normale Auswanderung von Lymphozyten aus den Lymphknoten zur efferenten Lymphe über den S1P-Gradienten kontrolliert wird ⁽¹¹⁾.

Eine Aktivierung von T-Lymphozyten (durch Kontakt mit Antigen-präsentierenden Zellen) führt während einer normalen protektiven Immunantwort zu einer Downregulation derer S1P₁-Rezeptoren. Durch Internalisierung stehen diese Rezeptoren damit nicht mehr an der Zelloberfläche der Lymphozyten zur Verfügung, wodurch die Zellen unempfindlich gegenüber dem obligatorischen Auswanderungssignal S1P werden. Dadurch wird innerhalb der Lymphknoten ein längerer Kontakt der Lymphozyten mit den Antigen-präsentierenden Zellen bewirkt, wodurch eine optimale Aktivierung und Differenzierung von T-Zellen unterstützt wird. Am Ende dieses Differenzierungsprozesses bewirken T-Zellen eine Hochregulierung

ihrer S1P₁-Rezeptoren und gelangen somit wieder über die Lymphe in die Blutbahn, um in die Peripherie rezirkulieren zu können.

Pharmakologie von Fingolimod

Fingolimod ist ein Derivat von Myriocin, das wiederum ein Metabolit des Pilzes *Isaria sinclarii* ist und stellt ein Struktur analogon von Sphingosin dar, einem physiologischerweise im Körper vorkommenden bioaktiven Phospholipid ⁽²⁾. Sphingosin spielt bei MS-bedingten Prozessen (Entzündung und Reparaturmechanismen) eine zentrale Rolle. Zudem ist es an der Rezirkulation von Leukozyten und der Neurogenese beteiligt sowie bei anderen Nervenzell- und Endothelzellfunktionen, der Gefäßregulation sowie der kardiovaskulären Entwicklung samt Angiogenese und Vaskulogenese ⁽³⁾.

In vivo wird Fingolimod durch Sphingosin-Kinasen rasch phosphoryliert ^(4,5), wobei dieser phosphorylierte Metabolit (analog zu Sphingosin-1-Phosphat (S1P)) die biologisch aktive Entität darstellt und an die S1P-Rezeptorsubtypen S1P_{1, 3, 4} und S1P₅ anbindet.

S1P-Rezeptoren gehören zu einer Familie von G-Protein-gekoppelten transmembranösen Oberflächenrezeptoren, durch deren Bindung u.a. immunmodulatorische Prozesse reguliert werden ^(6,7). Hinsichtlich MS ist besonders bedeutsam, dass solche S1P-Rezeptoren v.a. auf Lymphozyten und Zellen des zentralen Nervensystems (ZNS) verbreitet exprimiert werden.

Fingolimod-Phosphat moduliert die S1P-Rezeptoraktivität, indem es in geringen nanomolekularen Konzentrationen selektiv und mit hoher Affinität an die auf Lymphozyten lokalisierten S1P-Rezeptoren bindet, wodurch diese in die Zelle internalisiert und anschließend lysosomal abgebaut werden. Zudem überwindet Fingolimod rasch die Blut-Hirn-Schranke und kann so potentiell auch auf S1P-Rezeptoren wirken, welche auf Zellen im ZNS lokalisiert sind ^(8,9,10).

Klinische Wirkung von Fingolimod auf Lymphozyten

Fingolimod-Phosphat gelangt schnell ins lymphoide Gewebe und bindet an die auf Lymphozyten lokalisierten S1P-Rezeptoren, wobei die Wirkung auf S1P₁ von größter Bedeutung ist, da diese die vorrangigen Rezeptoren auf Lymphozyten darstellen. Die Bindung von Fingolimod-Phosphat an S1P₁-Rezeptoren induziert ebenfalls eine Internalisierung der Rezeptoren, jedoch mit nachfolgendem lysosomalem Abbau ^(12,13). Eine Downregulation des Rezeptors führt zu einer Desensibilisierung der T-Lymphozyten (T-Zellen) gegenüber dem obligatorischen Auswanderungssignal über das S1P-Signaling. Aufgrund dieser Degradation der S1P-Rezeptoren wird die Auswanderung dieser Lymphozyten mittels Migration entlang des S1P-Gradientens aus den Lymphknoten unterbunden. Eine Behandlung mit Gilenya vermindert somit durch Unterbindung der migratorischen Reaktion von Lymphozyten auf S1P effektiv die Anzahl von Zellen, die aus den Lymphknoten in die efferente Lymphe und weiter in den Blutstrom auswandern ⁽¹⁴⁾. Im Fall einer MS bedeutet dies, dass potentiell autoreaktive Lymphozyten in den Lymphknoten gehalten werden und nicht ins ZNS gelangen, wo sie andernfalls inflammatorische Schäden anrichten könnten.

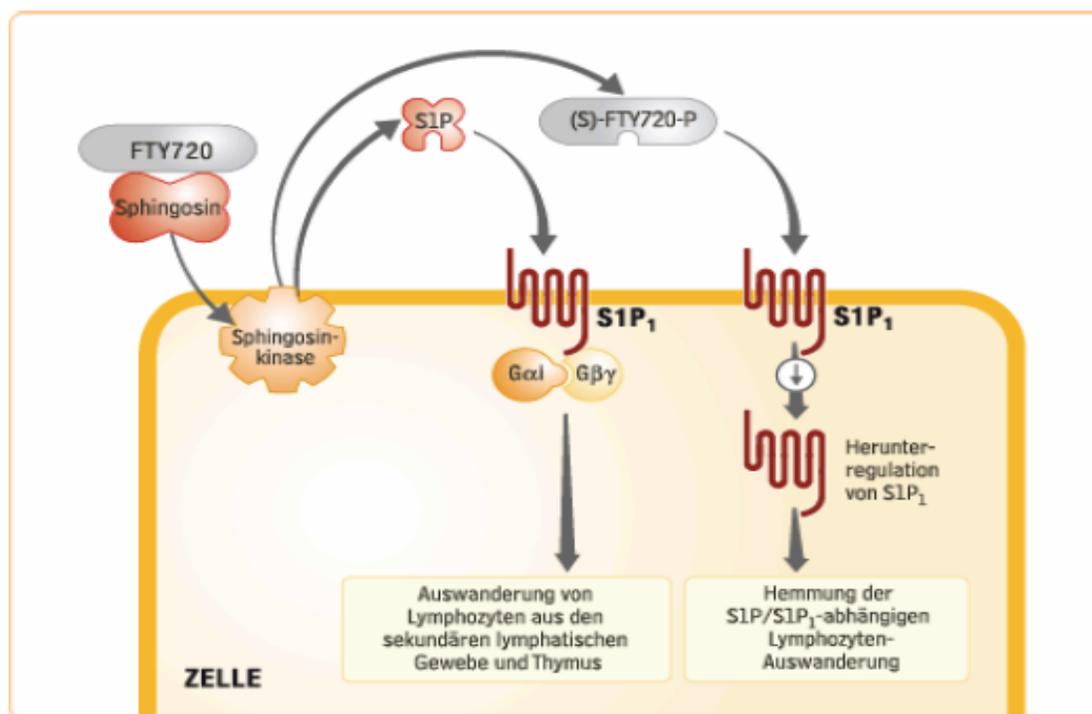
Das Ausmaß dieser durch Fingolimod bewirkten Lymphozytenmodulation (Lymphopenie) ist dabei dosisabhängig und individuell sehr unterschiedlich ⁽¹⁵⁾.



Bereits innerhalb von 4-6 Stunden nach Gabe der ersten Dosis von 0,5 mg Fingolimod kommt es zu einer Verringerung der Lymphozytenzahl um ca. 25% gegenüber den Ausgangswerten ⁽¹⁶⁾. Die niedrigsten Zellzahlen (70% Reduktion gegenüber den Ausgangswerten) stellen sich nach rund einer Woche Behandlung ein. Die Zellzahlen bleiben auch während einer fortgesetzten Behandlung mit leichten Fluktuationen auf diesem Niveau ⁽¹⁷⁾. Dadurch reduzieren sich die für die Pathogenese der MS wichtigen autoreaktiven T-Zellen in der Zirkulation und damit auch die durch sie bewirkten entzündlichen Prozesse im ZNS.

Im Gegensatz zur Verringerung der Lymphozytenzahl nach Gabe zytotoxischer Substanzen ist die mit Gilenya verbundene Verminderung der Lymphozyten im peripheren Blut reversibel. Die Lymphozyten werden durch die Behandlung mit Gilenya nicht aus dem Körper entfernt oder in ihrer wesentlichen Funktionalität beeinträchtigt, sondern lediglich in den Lymphknoten zurückgehalten. Nach Beendigung einer Behandlung mit Gilenya beginnt die Lymphozytenzahl im Blut wieder zu steigen und kehrt typischerweise innerhalb von ein bis zwei Monaten in den Normalbereich zurück, womit die Wirkung von Fingolimod auf das Immunsystem reversibel ist ^(15,18).

Es ist daher wichtig, in Zusammenhang mit Gilenya stets von einer Redistribution bzw. Umverteilung der Lymphozyten zu sprechen – in Abgrenzung zu einer zytotoxischen Depletion von Lymphozyten.



Zelluläre Effekte von Fingolimod und S1P (aus Chiba et al., 2005)

Selektive Lymphozytenretention

Die durch Fingolimod-Phosphat induzierte Downregulation von S1P₁-Rezeptoren auf Lymphozyten führt lediglich zur Retention von Lymphozyten, die regulär durch die

Lymphknoten wandern, wie z.B. erst kürzlich aktivierte T-Zellen sowie Effektor-Gedächtnis-T-Zellen (T_{EM}) einschließlich proinflammatorischer Th17-Zellen, die den Homing Rezeptor CCR7 exprimieren. Trotz der Retention bleibt die Funktionalität dieser Lymphozyten weitgehend unbeeinflusst⁽¹⁹⁾.

Fingolimod-Phosphat besitzt dagegen keinen Einfluss auf Gewebe-residente T-Lymphozyten (T_{RM}) (Anteil ca. 15-20%). Dies ist darauf zurückzuführen, dass T_{RM} -Lymphozyten überwiegend in nichtlymphatischen Geweben lokalisiert sind und kein S1P-Signal für den Egress aus den Lymphknoten benötigen⁽²⁰⁾. Monozyten werden von Gilenya ebenfalls nicht beeinflusst. Da Fingolimod nur auf Lymphozyten wirkt, die im Blut zirkulieren (<2%), bleibt somit der Großteil der gewebsständigen Lymphozyten (>98%) von dessen Wirkung unberührt.

Die Schonung dieser Zellen könnte für die weitgehend erhaltene Immunüberwachung und Gedächtnis-Immunantworten im peripheren Gewebe von Patienten verantwortlich sein, die mit Gilenya behandelt werden.

Stand: 01/2024

NOVARTIS Pharma GmbH

Bei weiterführenden individuellen medizinischen Fragen wenden Sie sich gerne an:
Novartis Pharma GmbH • Medizinischer Infoservice
☎ (0911) 273-12 100 **Fax** (0911) 273-12 160
@ infoservice.novartis@novartis.com

LITERATUR:

1. *Fachinformation Gilenya* www.fachinfo.de/data/fi/pdf/01/29/012954.pdf
2. Fujita T. et al.: *Fungal metabolites. Part 11. A potent immunosuppressive activity found in Isaria sinclairii metabolite.* J Antibiot (Tokyo) 47 (2), 208-15 (1994)
3. Baumruker T. et al.: *FTY720, an immunomodulatory sphingolipid mimetic: translation of a novel mechanism into clinical benefit in multiple sclerosis.* Expert Opin Investig Drugs 16(3);283-289 (2007)
4. Brinkmann V. et al.: *The immune modulator FTY720 targets sphingosine 1-phosphate receptors.* J Biol Chem 277 (24); 21453-7 (2002)
5. Zemann B. et al.: *Sphingosine kinase type 2 is essential for lymphopenia induced by the immunomodulatory drug FTY720.* Blood 107 (4); 1454-8 (2006)
6. Goetzl E.J. et al.: *Regulation of the roles of sphingosine 1-phosphate and its type 1 G protein-coupled receptor in T cell immunity and autoimmunity.* Biochim. Biophys. Acta. 1781(9);503-507 (2008)
7. Argraves K. et al.: *Sphingosine-1-phosphate signaling vasculogenesis and angiogenesis.* World Journal of Biological Chemistry 1(10); 291-297 (2010)
8. Kappos L. et al.: *Oral Fingolimod (FTY720) for Relapsing Multiple Sclerosis.* New Engl J Med 355 (11); 1124-40 (2006)
9. Chun J. et al.: *Mechanism of Action of Oral Fingolimod (FTY720) in Multiple Sclerosis.* Clin Neuropharmacol 33(26) 91-101 (2010)



10. Kowarik M.C. et al.: *Differential effects of fingolimod (FTY720) on immune cells in the CSF and blood of patients with MS*. *Neurology* 76(14) 1214-21 (2011)
11. Portaccio E. et al.: *Evidence-based assessment of potential use of fingolimod in treatment of relapsing multiple sclerosis*. *Core Evid.* 6; 13-21 (2011)
12. Brinkmann V. et al.: *FTY720: sphingosine 1-phosphate receptor-1 in the control of lymphocyte egress and endothelial barrier function*. *Am J Transplant* 4(7); 1019-1025 (2004)
13. Tolle M. et al.: *Sphingosine-1- phosphate and FTY720 as anti-atherosclerotic lipid compounds*. *Eur J Clin Invest* 37(3); 171-9 (2007)
14. Brinkmann V.: *FTY720 (fingolimod) in Multiple Sclerosis: therapeutic effects in the immune and the central nervous system*. *Br. J. Pharmacol.* 158(5); 1173-1182 (2009)
15. Mehling M. et al.: *FTY720 therapy exerts differential effects on T cell subsets in multiple sclerosis*. *Neurology* 71(16); 1261-1267 (2008)
16. Horga A. et. al.: *Fingolimod for relapsing multiple sclerosis: an update*. *Expert Opin Pharmacother* 11(7); 1183-96 (2010)
17. O'Connor P. et al.: *Oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. Two-year results of a phase II extension study*. *Neurology* 72 (1); 73-9 (2009)
18. Pinschewer D.D. et al.: *FTY720 immunosuppression impairs effector T cell peripheral homing without affecting induction, expansion, and memory*. *J. Immunol.* 164(11); 5761-5770 (2000)
19. Kebir H. et al.: *Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation*. *Nat Med* 13(10); 1173-1175 (2007)
20. Schluns K.S. et al.: *Cytokine control of memory T-cell development and survival*. *Nat. Rev. Immunol.* 3(4); 269-279 (2003)

