

Edem makule ob jemanju fingolimoda (FAME)

Avtorica: Petra Zorman, dr. med.

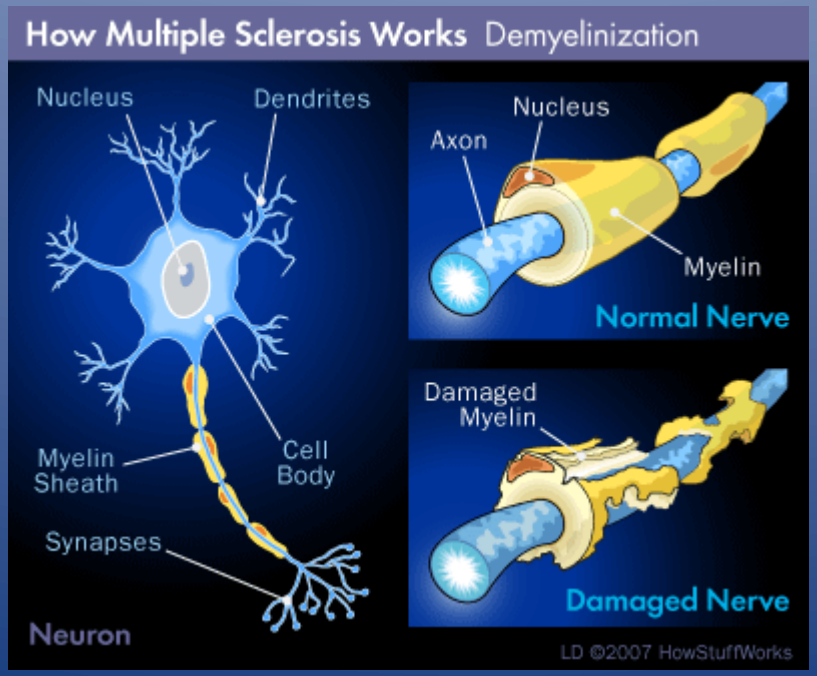
Mentorica: asist. dr. Martina Jarc – Vidmar, dr. med.

Ljubljana, 18. 6. 2013

MULTIPLA SKLEROZA

Kronična avtoimunska bolezen

→propadanje mielina v centralnem živčnem sistemu (demielinizacija)



FINGOLIMOD

- Gilenya®
- Prvo zdravilo za relapsirajočo obliko MS, ki se daje **“per os”**
  - V Slo 45 bolnikov
- IMUNOMODULATOR: preprečuje prehajanje limfocitov, ki so vključeni v imunološko patogenezo nastanka MS
- V splošnem relativno varno zdravilo
  - lahko povzroča EDEM MAKULE

FINGOLIMOD patofiziologija

Fingolimod

↓

Fingolimod fosfat (aktivni metabolit)

*strukturni analog SFINGOZIN-1-FOSFATA (S1P)

↓

Vezava na S1PR1

*mediira prehod limfocitov iz limfatičnih tkiv v obtok in dalje v tarčna tkiva (CŽS pri MS)

↓

↓ vnetna aktivnost v CŽS

Sfingozin-1-fosfat

IMUNSKI SISTEM

usmerja limfocite B in T

ŽILJE

angiogeneza,

regulira permeabilnost

FINGOLIMOD
patofiziologija

Fingolimod

↓

Fingolimod fosfat (aktivni metabolit)

*strukturni analog SFINGOZIN-1-FOSFATA (S1P)

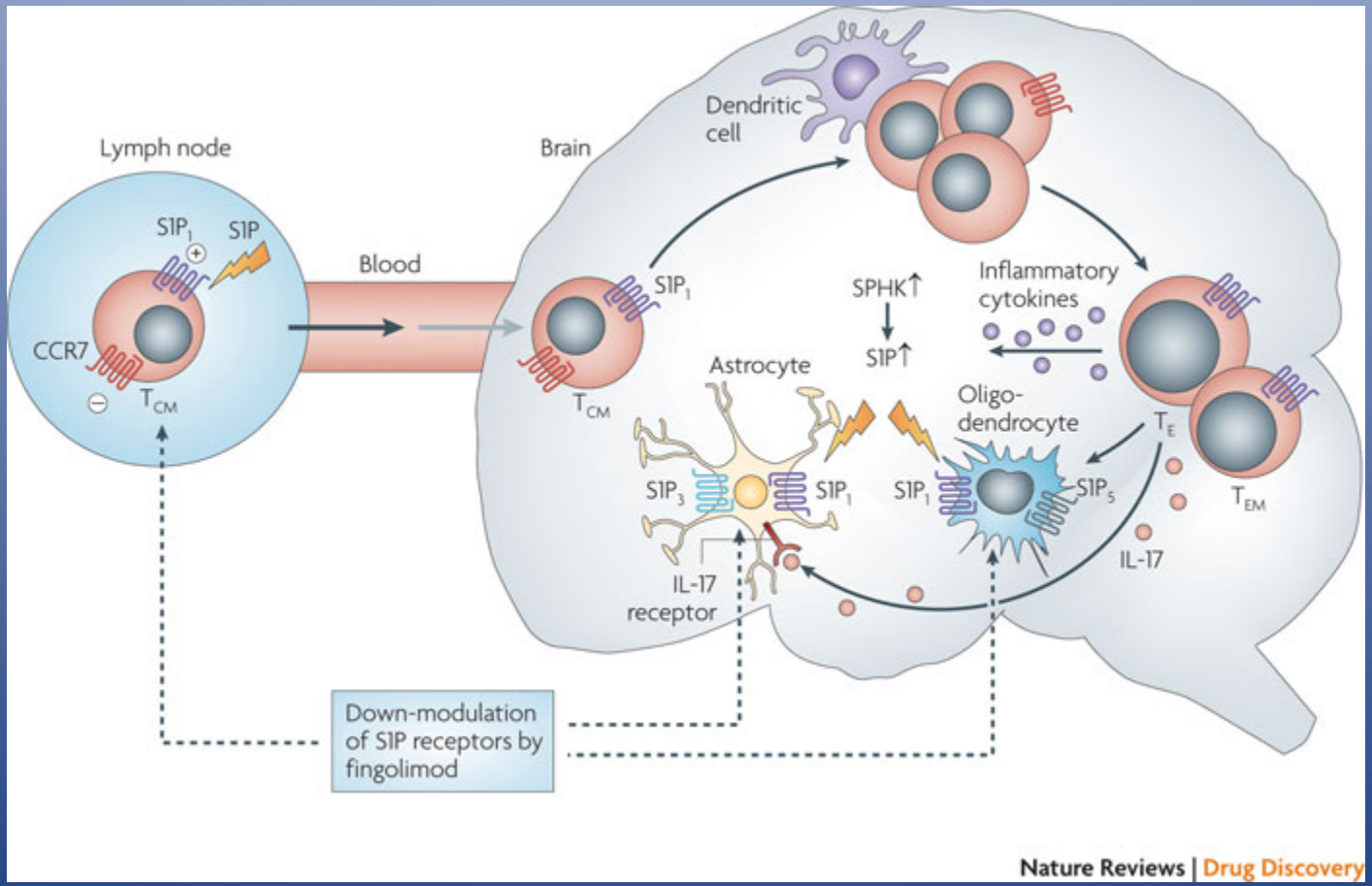
↓

Vezava na S1PR1

*mediira prehod limfocitov iz limfatičnih tkiv v obtok in dalje v tarčna tkiva (CŽS pri MS)

↓

↓ vnetna aktivnost v CŽS


Lymph node
S1P1
S1P
CCR7
TCM
Blood
Brain
Dendritic cell
S1P1
TCM
SPHK↑
S1P↑
Inflammatory cytokines
Astrocyte
S1P3
S1P1
Oligo-dendrocyte
S1P1
S1P5
TE
TEM
IL-17
IL-17 receptor
Down-modulation of S1P receptors by fingolimod
Nature Reviews | Drug Discovery

Sfingozin-1-fosfat

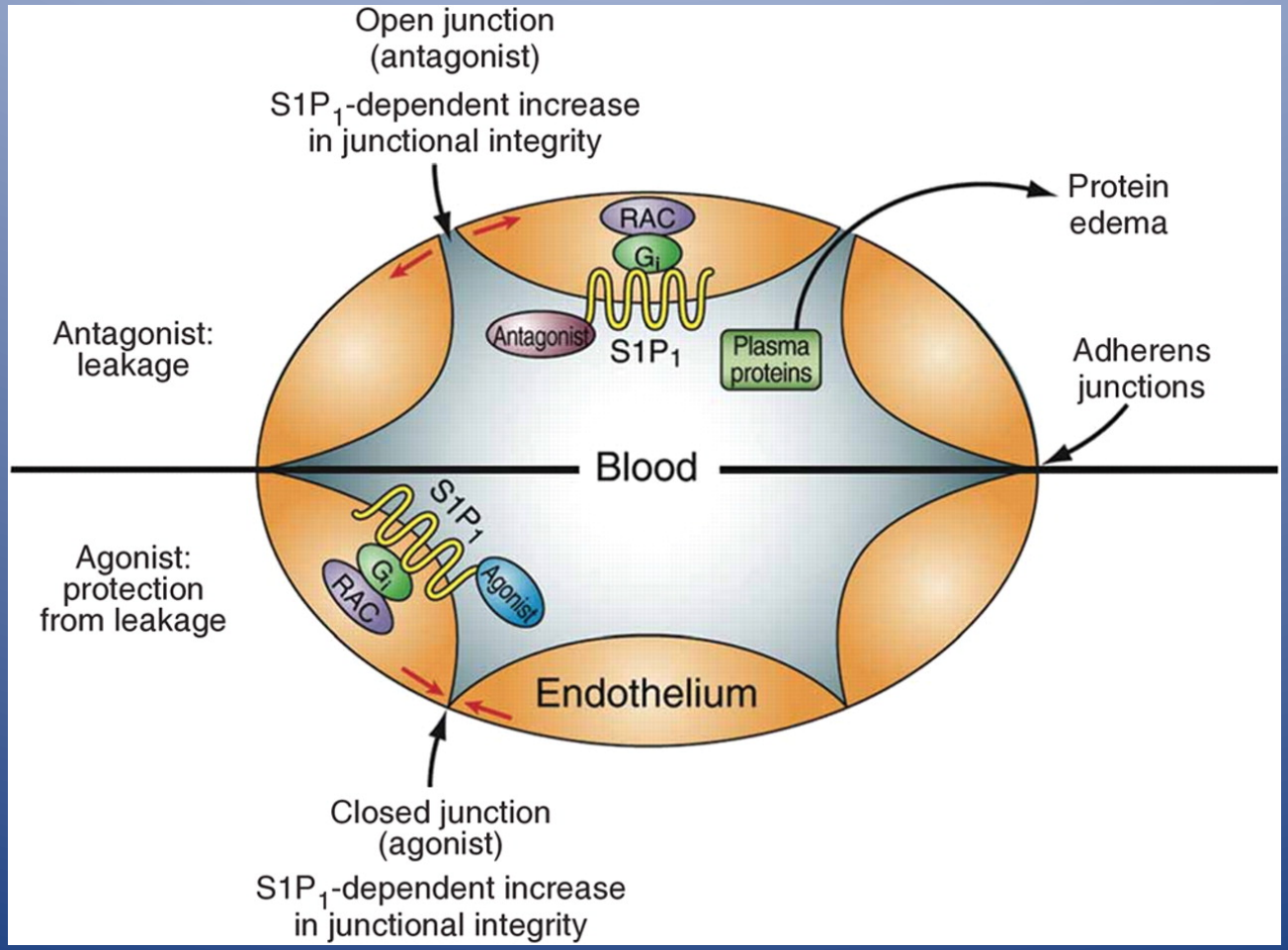
IMUNSKI SISTEM

usmerja limfocite B in T

ŽILJE

angiogeneza,

regulira permeabilnost


Open junction
(antagonist)
S1P1-dependent increase
in junctional integrity
Protein
edema
RAC
Gi
Antagonist:
leakage
Antagonist
S1P1
Plasma
proteins
Adherens
junctions
Blood
S1P1
Agonist:
protection
from leakage
Gi
RAC
Agonist
Endothelium
Closed junction
(agonist)
S1P1-dependent increase
in junctional integrity

FINGOLIMOD
stranski učinki

- Znižanje srčne frekvence in/ali prevajanja med atriji in ventrikli po PRVI DOZI
- Večje tveganje za okužbe (do 2 meseca po prenehanju jemanja)
- Edem makule
- Poslabšanje testov pljučne funkcije
- Poslabšanje vrednosti jetrnih encimov
- Vplivi na plod

FINGOLIMOD kontraindikacije

- Aktivne akutne ali kronične okužbe
- Srčno-žilne bolezni v zadnjih 6 mesecih: miokardni infarkt, nestabilna AP, TIA, dekompenzirano srčno popuščanje, srčno popuščanje NYHA III/IV
- V anamnezi AV blok Mobitz tip II 2. ali 3. stopnje, bolezen bolnega sinusa (razen če vzpodbujevalnik)
- Osnovni QTc interval ≥500 ms
- Zdravljenje z antiaritmiki razreda Ia ali III
- Nosečnost

RAZISKAVE

1. FREEDOMS (julij 2009)
   - 1272 pacientov; 24 mesecev

Zdravilo in odmerek	F 0,5 mg /dan	F 1,25 mg/dan	P
Stopnja replapsa/leto	0,18	0,16	0,40

2. TRANSFORMS (julij 2011)
   - 1292 pacientov; 12 mesecev

Zdravilo in odmerek	F 0,5 mg/dan	F 1,25 mg/dan	IF-β1a 1x/ teden i.m.
Stopnja relapsa/leto	0,16	0,22	0,33

+na MRI dokazana zmanjšana aktivnost bolezni v CŽS

FAME

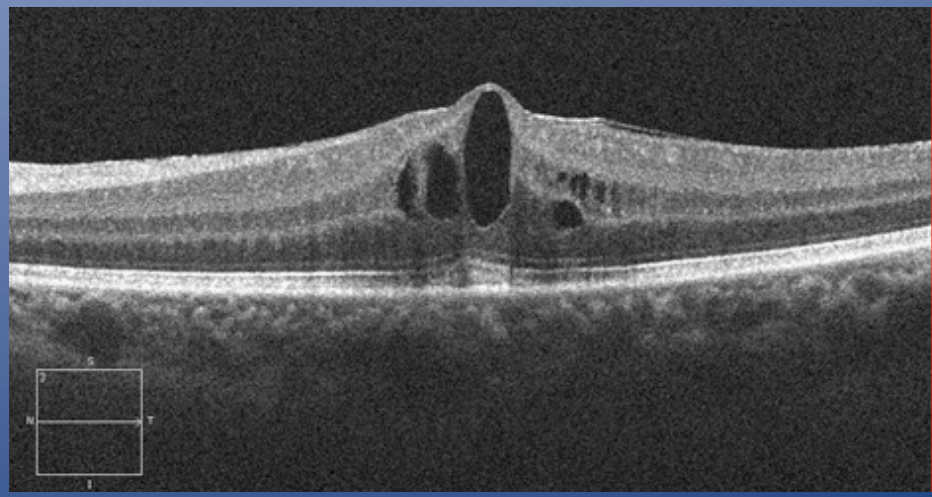
- INCIDENCA:
  - Po FREEDOMS in TRANSFORMS (pri vseh pacientih predhodni in kasneje kontrolni oftalmološki pregledi) 0,2% pri dozi 0,5 mg /dan
- KOMORBIDITETA:
  - Pogostejši pri UVEITISU in SLADKORNI BOLEZNI (NISTA KONTRAINDIKACIJA!)
    - *uveitis pogostejši pri MS
    - *SB je bila izključitveni kriterij za FREEDOMS in TRANSFORMS
- V prvih 4 mesecih zdravljenja s fingolimodom

FAME

- KLINIČNA SLIKA:
  - 68% simptomatskih: meglen vid, metamorfopsija
  - V 25% BILATERALNO

  *Ločiti od OPTIČNEGA NEVRITISA!!!

- OCT:
  - Cistoidni makularni edem



- FA:
  - Puščanje znotraj makule

FAME - PRESEJANJE

Pregled pred začetkom terapije:
Vis, Fd (MM), OCT
↓
↓ Amslerjeva mreža
Pregled čez 3-4 mesece
Vis, Fd (MM), OCT
*FA
↓
6 mesecev
↓
Na 1 leto

FAME - TERAPIJA

- Prenehanje terapije s fingolimodom

  →v večini primerov se edem resorbira brez terapije in posledic

- Farmakološko zdravljenje edema???

VIRI

- Jain N, Bhatti T. Macular Edema Associated With Fingolimod. http://www.aao.org/publications/eyenet/201204/pearls.cfm (stik 9. 6. 2013)
- FREEDOMS: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00289978 (stik 9. 6. 2013)
- TRANSFORMS: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00340834?term=transforms&rank=1 (stik 9. 6. 2013)
- Novartis-Gilenya: http://www.pharma.us.novartis.com/cs/www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/gilenya.pdf (stik 9. 6. 2013)



HVALA ZA POZORNOST