

Fingolimod (FTY 720) w leczeniu stwardnienia rozsianego

Zdzisław Maciejek

Klinika Neurologiczna 10. Wojskowego Szpitala Klinicznego z Polikliniką SPZOZ w Bydgoszczy

STRESZCZENIE

Fingolimod (*Gilenya*®) to jedyny doustny lek immunomodulujący, który uzyskał rekomendację w Stanach Zjednoczonych w 2010 roku — w postaci rzutowo-remitującej stwardnienia rozsianego (RRMS, *relapsing-remitting multiple sclerosis*) i w Unii Europejskiej (UE) w 2011 roku — w wysoce aktywnej postaci choroby oraz jako lek drugiego rzutu w RRMS u chorych nieodpowiadających na leczenie interferonem β . Mechanizm jego działania polega na blokowaniu receptorów S1P1, 3, 5 (*sphingosine 1-phosphate*) na limfocytach T, co ogranicza migrację limfocytów z węzłów chłonnych do krwi obwodowej, zmniejszając ich liczbę bez upośledzenia funkcji CD4+ i B. Hamujący wpływ fingolimodu na przebieg stwardnienia rozsianego wynika również z bezpośredniego działania antyapoptycznego na komórki oligodendroglu poprzez hamowanie cytokin prozapalnych oraz aktywację mikroglu. Przeprowadzono dwie zasadnicze próby kliniczne III fazy z zastosowaniem fingolimodu w RRMS. Pierwsza to 24-miesięczna próba *FTY 720 Research Evaluating Effects of Daily Oral Therapy in Multiple Sclerosis* (FREEDOMS), w której porównano skuteczność dwóch dawek fingolimodu (0,5 mg/d. i 1,25 mg/d.) z placebo, zaś druga — *Trial Assessing Injectable Interferon Versus FTY 720 Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis* (TRANSFORMS) — to 12-miesięczna, wydłużona do 24 miesięcy próba, w której oceniano skuteczność i bezpieczeństwo fingolimodu podawanego doustnie w dawkach 0,5 mg/dobę i 1,25 mg/dobę w porównaniu z interferonem β -1a (IFN β -1a) podawanym w dawce 30 μ g, domięśniowo, raz w tygodniu. Podobnie jak w pierwszym badaniu roczny wskaźnik rzutów był istotnie niższy w obu grupach — leczonych fingolimodem lub IFN β -1a, podawanym domięśniowo (0,16 v. 0,20 v. 0,33). Korzystny efekt potwierdzono w badaniu

rezonansu magnetycznego mózgu. W obu próbach oceniono objętość mózgu; ograniczenie zaniku mózgu w badaniu FREEDOMS wynosiło 38% w porównaniu z grupą przyjmującą placebo, natomiast w TRANSFORMS — 40% w porównaniu z leczonymi IFN β -1a po 12 miesiącach terapii. W grupie otrzymującej 1,25 mg/dobę fingolimodu w 1. przypadku wystąpił zgon z powodu ciężkiej infekcji wirusem opryszczki powikłanej opryszczkowym zapaleniem mózgu, a w 2. zgon nastąpił w wyniku infekcji wirusem ospy wietrznej, mimo odstawienia fingolimodu i zastosowania dożylniej terapii przeciwwirusowej. W innym przypadku po 339 dniach leczenia fingolimodem wystąpiło opryszczkowe zapalenie mózgu. Pozostałe objawy niepożądane obejmowały łagodne postaci infekcji wirusem opryszczki oraz: infekcje dróg oddechowych, dróg moczowych, bradykardię, blok przedsionkowo-komorowy w czasie rozpoczynania leczenia fingolimodem, nadciśnienie tętnicze, obrzęk płamki żółtej, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oraz zmniejszenie liczby limfocytów we krwi obwodowej, wynikające z mechanizmu działania fingolimodu. Należy podkreślić, że poważne działania niepożądane (rak skóry, rak piersi, ziarnica złośliwa) występowały w przypadku stosowania większej dawki fingolimodu, tj. 1,25 mg/dobę. U leczonych dotychczas fingolimodem chorych nie stwierdzono występowania wieloogniskowej postępującej leukoencefalopatii. Poza wyżej wymienionymi objawami niepożądanymi, ujawniającymi się w przypadku stosowania większej dawki leku, inne objawy niepożądane były podobne, jak w grupie przyjmującej placebo. W celu poprawy bezpieczeństwa leczenia fingolimodem w dawce 0,5 mg/dobę zalecono następujące postępowanie: kontrolę morfologii krwi obwodowej w czasie 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii, ocenę aktywności enzymów wątrobowych oraz stężenia bilirubiny, badanie elektrokardiograficzne (kontrola u chorych przyjmujących β -adrenolityki, antagonistów wapnia, leki przeciwartmyczne klas I-III, u chorych z blokiem przedsionkowo-komorowym II stopnia i wyższym w wywiadzie, chorobą węzła zatokowego, wydłużonym odstępem Q-T, chorobą niedokrwinną serca, rytmem serca < 55/min lub niemiarnością pracy serca). Przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich chorych powinno być przeprowadzone podstawowe badanie okulistyczne (w UE zalecane tylko u chorych obciążonych czynnikami

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Zdzisław Maciejek
Klinika Neurologiczna
10. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ
ul. Powstańców Warszawy 5, 85-681 Bydgoszcz
tel.: 52 378 61 46, faks: 52 378 61 47
e-mail: z.maciejek@wp.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2012, tom 8, 1, 47-52
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
Copyright © 2012 Via Medica

ryzika). U pacjentów, którzy nie chorowali na ospę wietrzną bądź nie byli przeciw niej szczepieni, w przypadku braku przeciwciał, należy rozważyć wykonanie szczepienia przeciw tej chorobie (pierwsze podanie leku miesiąc po szczepieniu). Przed i po podaniu pierwszej dawki fingolimodu przez 6 godzin należy kontrolować tętno i ciśnienie tętnicze.

Polski Przegląd Neurologiczny 2012; 8 (1): 47–52

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane postać rzutowo-remitująca (RRMS), fingolimod, interferon β -1a (IFN $_{\beta}$ -1a), limfocyty, objętość mózgu, roczny wskaźnik rzutów (ARR)

Wprowadzenie

Fingolimod uzyskał rekomendację w Stanach Zjednoczonych jako podstawowy lek w rzutowej postaci stwardnienia rozsianego (RRMS, *relapsing-remitting multiple sclerosis*), zaś w Unii Europejskiej (UE) — tylko w wysoce aktywnej postaci choroby oraz jako lek drugiego rzutu w RRMS u chorych nieodpowiadających pozytywnie na leczenie interferonem β (DMT, *disease modifying therapy*). Lek jest dostępny w dawce 0,5 mg, do stosowania raz na dobę, doustnie.

Wpływ fingolimodu na ośrodkowy układ nerwowy oraz funkcje limfocytów

Fingolimod uzyskano z myriocyny, jako metabolit z grzyba *Isaria sinclarii* używanego w chińskim ziołolecznictwie.

Początkowe badania nad fingolimodem obejmowały jego potencjalne działanie immunosupresyjne w zapobieganiu odrzucania przeszczepów skóry. Stwierdzono przy tym synergistyczne działanie z cyklosporyną i takrolimusem. Fingolimod wiąże się z czterema z pięciu receptorów S1P (*sphingosine 1-phosphate*) — S1P $_1$, S1P $_3$, S1P $_4$ i S1P $_5$ [1].

W licznych badaniach dowiedziono, że fingolimod — jako modulator receptorów S1P — zatrzymuje autoreaktywne limfocyty T w węzłach chłonnych, zachowując jednocześnie funkcje obronne układu immunologicznego w przypadku infekcji [2, 3]. Ponadto wykazuje również bezpośrednie działanie neuroprotektoryjne na ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Podany doustnie przekracza barierę krew–mózg i działa bezpośrednio na receptory komórek glejowych, astrocytów i oligodendrocytów (OLG, *oligodendrocytes*) (komórki oligodendrogleju zawierają receptory S1P $_3$ i S1P $_5$), wykazując efekt neuroregeneracyjny [4]. W badaniach *in vitro* z użyciem OLG płodowych wykazano, że fingolimod hamuje różnicowanie prekursorów oligodendrocytów (OPC, *oligodendrocyte precursor*

cells) do dojrzałych form, co może być podstawą wzrostu OLG i remielinizacji. Fingolimod moduluje przepływ informacji międzykomórkowej w OLG i astrocytach na drodze interakcji receptorów S1P $_1$, S1P $_3$, S1P $_5$. Działa dwufazowo na różnicowanie OLG w hodowli tkankowej *in vitro* OPC szczurów. W początkowej fazie powoduje zmniejszenie liczby komórek produkujących białko zasadowe mieliny (MBP, *myelin basic protein*), a po dłuższym czasie ekspozycji — wzrost ich liczby, co świadczy o tym, że fingolimod stymuluje różnicowanie progenitorów OLG. Dotyczy to zwłaszcza małych dawek tego leku. Wymaga to potwierdzenia w badaniach *in vivo*, chociaż dane uzyskane z hodowli tkankowej zdmielinizowanych skrawków mózdzku sugerują, że fingolimod pobudza syntezę mieliny, gdyż może stymulować migrację komórek progenitorowych w OUN do obszarów zdmielinizowanych [4, 5]. Reasumując, fingolimod reguluje różnicowanie OPC do OLG, wykazując modulujące działanie na receptory S1P ludzkich OLG oraz działanie cytoprotekcyjne na OLG i OPC [3–8]. W badaniach eksperymentalnych na zwierzętach z różnymi postaciami doświadczalnego autoimmunologicznego zapalenia mózgu (EAE, *experimental autoimmune encephalitis*) wykazano, że fingolimod podczas długotrwałego stosowania powoduje redukcję procesu zapalnego i demielinizacji oraz uszkodzenia aksonalnego. Na modelu przewlekłego EAE, za pomocą somatosensorycznych potencjałów wywołanych, stwierdzono, że lek działał pozytywnie na zachowanie przewodnictwa nerwowego [1, 3]. Fingolimod powoduje selektywną retencję limfocytów pamięci immunologicznej w węzłach chłonnych oraz ograniczenie infiltracji limfocytów prozapalnych do OUN, co wykazano na doświadczalnym modelu stwardnienia rozsianego [3].

W stwardnieniu rozsianym więcej niż 90% limfocytów obecnych w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF, *cerebrospinal fluid*) wykazuje ekspresję fenotypu komórek pamięci immunologicznej (TCM, *central memory T cells*), które ulegają proliferacji i zróżnicowaniu w OUN na limfocyty z receptorem chemokin CCR7 oraz limfocyty efektorowe pamięci immunologicznej (TEM, *effector memory T cells*) [6]. U chorych na stwardnienie rozsiane liczba limfocytów CD4 z fenotypem Th17 we krwi obwodowej jest podwyższona, podobnie jak w CSF i w ogniskach demielinizacji w OUN. Są to głównie limfocyty pamięci immunologicznej, natomiast nie stwierdzono ich w grupie TEM. Limfocyty Th17 produkują interleukinę 17 (IL-17), która peł-

ni kluczową funkcję w przerwaniu ciągłości bariery krew–mózg, co prowadzi do infiltracji różnych komórek zapalnych do OUN, rozwoju zapalenia oraz demielinizacji. U chorych leczonych fingolimodem dominuje redukcja limfocytów naiwnych i pamięci immunologicznej, ze zwiększoną ekspresją chemokin CCR7 [9]. Podawanie fingolimodu powoduje zmniejszenie liczby limfocytów Th17 we krwi obwodowej zarówno w porównaniu z chorymi nieleczonymi, jak i otrzymującymi IFN β . Zatem zmniejszeniu liczby limfocytów TCM wywołanemu przez fingolimod towarzyszy spadek liczby CD4+ Th17 we krwi obwodowej, z następnym obniżeniem sekrecji IL-17 [10, 11]. Limfocyty efektorowe pamięci immunologicznej i CD45RA (TEMRA), które nie wykazują ekspresji chemokin CCR7, pozostają we krwi obwodowej [10].

Analiza populacji limfocytów T we krwi obwodowej u chorych leczonych fingolimodem wykazuje, że dominują w niej TEM i TEMRA, natomiast w węzłach chłonnych zostają zatrzymane limfocyty T naiwne (*naïve T-cells*) oraz TCM, włączając limfocyty Th17 [12]. Oszczędzenie limfocytów TEM umożliwia zachowanie podstawowej odporności na infekcje. W procesach zapalnych liczba limfocytów Th17 w mózgu jest większa niż Th1, natomiast limfocyty Th1 są obecne w większej liczbie w rdzeniu kręgowym [13]. Poza tym fingolimod wpływa na czynność komórek szpiku. Ogranicza produkcję przeciwzapalnej interleukiny 10 (IL-10) przez komórki dendrytyczne oraz sekrecję prozapalnej interleukiny 12 p 70 (IL-12 p 70) przez komórki krwi obwodowej pochodzące ze szpiku.

Reasumując, fingolimod powoduje retencję limfocytów CD4+ w węzłach chłonnych ze względu na wyższą ekspresję chemokin CCR7 na limfocytach naiwnych i CD4+. Redystrybucja limfocytów powodowana przez fingolimod jest selektywna; odgrywając istotną rolę w patogenezie stwardnienia rozsianego limfocyty T naiwne, pamięci immunologicznej (TCM), w tym ponad 90% limfocytów T produkujących IL-17, pozostają „uwięzione” w węzłach chłonnych, natomiast do krążenia przechodzą limfocyty efektorowe (TEM) pełniące kluczową rolę w obronie przed infekcjami [10].

Badania kliniczne z zastosowaniem fingolimodu w leczeniu stwardnienia rozsianego — ocena skuteczności i objawy niepożądane

W 2006 roku opublikowano wyniki 2-letniego badania II fazy u 281 chorych z RRMS leczonych fingolimodem w dawkach 5,0 mg/dobę w porównaniu z dawką 1,25 mg/dobę, w porównaniu z pla-

cebo [14]. Po rozpoczęciu leczenia fingolimodem między 3. a 7. dniem podawania leku obserwowano, zależną od dawki, redukcję liczby limfocytów o 20–30% [2]. Po 6 miesiącach odnotowano obniżenie rocznego wskaźnika rzutów (ARR, *annual relapse rate*) (0,35–0,36 v. 0,77), a 76% leczonych było wolnych od rzutów choroby. Podobnie u 77–82% chorych, w porównaniu z 47%, nie stwierdzono obecności aktywnych ognisk wzmacniających się po gadolinie (Gd+) w rezonansie magnetycznym (MR, *magnetic resonance*). W wydłużonej fazie badania (n = 155), po 48 miesiącach obserwacji, ARR wynosił 0,18–0,20 u chorych kontynuujących leczenie fingolimodem, przy czym 63–70% chorych było wolnych od rzutów, a u ponad 95% nie stwierdzono obecności ognisk Gd+ w MR [15]. Ponadto 86% leczonych zgłaszało poprawę jakości życia; obserwowano zmniejszenie depresji ocenianej w skali Becka (BDI, *Beck Depression Inventory*) (BDI — II). Lek był dobrze tolerowany — nie wywoływał poważnych objawów niepożądanych, z wyjątkiem przejściowej bradykardii w pierwszych kilku godzinach po podaniu pierwszej dawki.

W czasie ostatniego Kongresu ACTRIMS/ECTRIMS, który odbył się w 2011 roku w Amsterdamie, przedstawiono wyniki 5-letniej obserwacji w ramach badania wydłużonej II fazy, w której podawano fingolimod 140 chorym z RRMS. Potwierdzono trwały efekt kliniczny tego leku, polegający na zmniejszeniu aktywności choroby w porównaniu z grupą, w której leczenia nie kontynuowano [16]. U chorych, u których po 6 miesiącach przyjmowania placebo włączono fingolimod, uzyskano redukcję ARR oraz liczby nowych bądź ulegających powiększeniu ognisk T₂-zależnych w MR w porównaniu z okresem stosowania placebo [15].

W kolejnej próbie klinicznej III fazy — *FTY 720 Research Evaluating Effects of Daily Oral Therapy In Multiple Sclerosis* (FREEDOMS) — obejmującej 1272 chorych z RRMS leczonych przez 24 miesiące fingolimodem w dawkach 0,5 mg/dobę w porównaniu z dawką 1,25 mg/dobę, w porównaniu z placebo, stwierdzono istotną redukcję ARR — do wartości 0,16–0,18 — w grupie chorych leczonych fingolimodem, w porównaniu z 0,40 w grupie przyjmującej placebo. Poza tym 70–75% chorych z RRMS leczonych fingolimodem było wolnych od rzutów (v. 46% w grupie przyjmującej placebo; p < 0,0001). Wśród chorych otrzymujących lek u 51–52% nie stwierdzono nowych bądź powiększonych ognisk T₂-zależnych w MR (v. 21% w grupie przyjmującej placebo); u 90% nie obser-

wowano ognisk Gd+ (v. 65% w grupie placebo). Poza tym w grupie otrzymującej fingolimod stwierdzono istotnie mniejszy stopień zaniku mózgu niż w grupie otrzymującej placebo (–0,84–0,89 v. 1,31; $p < 0,001$) [17].

Biorąc pod uwagę korzystne rezultaty kontrolowanych placebo badań II i III fazy, kolejnym wyzwaniem było porównanie skuteczności fingolimodu w dawkach 0,5 mg/dobę i 1,25 mg/dobę z IFN $_{\beta}$ -1a (30 μ g domięśniowo/tydz. w grupie 1292 chorych z RRMS [TRANSFORMS]) [18]. W czasie 12-miesięcznej obserwacji stwierdzono większą redukcję ARR w grupach leczonych fingolimodem (0,16–0,20) w porównaniu ze stosowaniem IFN $_{\beta}$ -1a (0,33). Poza tym wolnych od rzutów było 80–83% chorych z RRMS otrzymujących fingolimod (v. 69% dla IFN $_{\beta}$ -1a; $p < 0,001$), a u 48–55% ($p < 0,01$ dla dawki 0,5 mg/d. fingolimodu) nie stwierdzono nowych bądź powiększonych ognisk T $_2$ -zależnych w obrazie MR (v. 46% IFN $_{\beta}$ -1a). U 90–91% chorych leczonych fingolimodem nie stwierdzono ognisk Gd+ (v. 81% dla IFN $_{\beta}$ -1a) — $p < 0,001$ dla każdej dawki [19].

Niedawno opublikowano wyniki wydłużonego do 24 miesięcy badania TRANSFORMS, obejmującego 1027 chorych z RRMS, z których 882 ukończyło 2-letnią obserwację [19]. W grupie kontynuującej leczenie fingolimodem stwierdzono utrwalony korzystny efekt terapii w postaci redukcji ARR (0,18–0,20 v. 0,33 dla IFN $_{\beta}$ -1a), w tym 71–73% chorych było wolnych od rzutów (v. 60% IFN $_{\beta}$ -1a). U 34–42% chorych nie znaleziono nowych bądź powiększonych ognisk T $_2$ -zależnych w MR (v. 33% dla IFN $_{\beta}$ -1a), a u 86% (v. 77% IFN $_{\beta}$ -1a) nie obserwowano zmian Gd+. W grupie 380 chorych otrzymujących IFN $_{\beta}$ -1a w dawce 30 mg/tydzień przez 12 miesięcy kontynuowano leczenie, podając fingolimod przez kolejne 12 miesięcy w dawce 0,5 mg/dobę w porównaniu z 1,25 mg/dobę w stosunku 1:1. Po zmianie leczenia na fingolimod stwierdzono istotną redukcję liczby nowych bądź powiększonych ognisk T $_2$ -zależnych w MR oraz ognisk T $_1$ -zależnych Gd+, w porównaniu z uprzednim okresem 12-miesięcznego leczenia IFN $_{\beta}$ -1a ($p < 0,001$; $p < 0,02$). Po 24 miesiącach obserwacji wczesnej i wydłużonej terapii fingolimodem stwierdzono istotnie niższy wskaźnik rzutów w grupie chorych otrzymujących ten lek przez 24 miesiące (0,18 dla 0,5 mg/d. i 0,25 dla 1,25 mg/d. fingolimodu), w porównaniu z chorymi otrzymującymi IFN $_{\beta}$ -1a, a następnie fingolimod (0,33; $p < 0,001$). Dotyczyło to również istotnych różnic

w badaniu MR (ogniska T $_2$ - i T $_1$ -zależne, objętość mózgu) — na korzyść chorych leczonych fingolimodem przez 24 miesiące ($p = 0,035$; $p = 0,068$; $p = 0,001$; $p = 0,002$). Nie obserwowano natomiast istotnych różnic w zakresie stopnia niewydolności ruchowej między badanymi grupami chorych. Reasumując, zmiana leczenia z IFN $_{\beta}$ -1a na fingolimod była korzystna klinicznie i radiologicznie [21]. W badaniu TRANSFORMS w czasie 12 miesięcy obserwacji nie stwierdzono istotnej różnicy pod względem czasu, który upłynął do wystąpienia utrwalonej progresji niewydolności ruchowej między grupami otrzymującymi fingolimod lub IFN $_{\beta}$ -1a.

Bardzo istotnym elementem obu faz badania TRANSFORMS było badanie objętości mózgu, ponieważ potwierdzono znacznie większą redukcję zaniku mózgu w grupach otrzymujących fingolimod (–0,61 i –0,66) w porównaniu z IFN $_{\beta}$ -1a [21, 22]. W obu próbach klinicznych dokonano oceny objętości mózgu; redukcja zaniku mózgu w badaniu FREEDOMS wynosiła 38% w porównaniu z grupą przyjmującą placebo, natomiast w TRANSFORMS — 40% w porównaniu z grupą przyjmującą IFN $_{\beta}$ -1a, po 12 miesiącach leczenia.

W czasie ostatniej Konferencji ACTRIMS/ECTRIMS w Amsterdamie przedstawiono również wyniki badań skuteczności fingolimodu w grupie chorych z RRMS o wysokiej aktywności choroby, wybranych spośród biorących udział w próbach klinicznych FREEDOMS (71% i 62%) [23] i TRANSFORMS (61%). Chorych podzielono na 3 grupy; do 1. zaliczono chorych z jednym lub większą liczbą rzutów w roku poprzedzającym próbę kliniczną, do 2. — z jednym rzutem oraz przynajmniej jednym ogniskiem Gd+ lub obecnością dziewięciu ognisk T $_2$ -zależnych, a do 3. — chorych dotychczas nieleczonych, z trzema bądź dwoma rzutami w ciągu roku przed zakwalifikowaniem do próby klinicznej oraz przynajmniej jednym ogniskiem Gd+ w MR. Porównano efekty terapii w grupie leczonej fingolimodem w dawce 0,5 mg/dobę, placebo oraz IFN $_{\beta}$ -1a w dawce 30 μ g podawanej domięśniowo raz w tygodniu. Najbardziej korzystne efekty stwierdzono w grupie leczonej fingolimodem, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo lub IFN $_{\beta}$ -1a. Reasumując, leczenie fingolimodem było efektywne niezależnie od aktywności choroby oraz wcześniejszego leczenia, jak również w przypadku zastosowania fingolimodu jako leku pierwszego rzutu [23].

Praktyczne aspekty stosowania fingolimodu w stwardnieniu rozsianym

Oceniając bezpieczeństwo stosowania fingolimodu, należy wymienić wiele działań niepożądanych obserwowanych w czasie przeprowadzonych prób klinicznych II i III fazy [14–20, 23]. W grupie otrzymującej 1,25 mg/dobę fingolimodu w 1. przypadku wystąpił zgon z powodu ciężkiej infekcji wirusem opryszczki, powikłanej opryszczkowym zapaleniem mózgu, a w 2. — zgon w wyniku infekcji wirusem ospy wietrznej, mimo odstawienia fingolimodu i zastosowania dożylniej terapii przeciwwirusowej. Pozostałe objawy niepożądane obejmowały: łagodne postacie infekcji wirusem opryszczki oraz infekcje dróg oddechowych, moczowych, bradykardię, blok przedsionkowo-komorowy w czasie rozpoczynania terapii fingolimodem, nadciśnienie tętnicze, obrzęk płamki żółtej, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oraz redukcję liczby limfocytów we krwi obwodowej wynikającą z mechanizmu działania fingolimodu [23]. Należy podkreślić, że poważne działania niepożądane występowały w przypadku stosowania większej dawki fingolimodu, tj. 1,25 mg/dobę (rak skóry, rak piersi, ziarnica złośliwa). U żadnego z leczonych dotychczas fingolimodem chorych nie stwierdzono wieloogniskowej postępującej leukoencefalopatii. Poza wyżej wymienionymi objawami niepożądanymi, dotyczącymi pacjentów przyjmujących większą dawkę leku, inne objawy niepożądane były podobne, jak w grupie otrzymującej placebo. Wykazano to również w trwającym 2 lata badaniu FREEDOMS, w którym u chorych przyjmujących fingolimod w rekomendowanej dawce 0,5 mg/dobę częstość ogólnych infekcji (71,5% chorych), włączając poważne infekcje (1,6%), była podobna, jak w grupie przyjmującej placebo (72% i 1,9%), z wyjątkiem przypadków zapalenia oskrzeli i płuc (9,6% v. 6,0% dla placebo) [17]. Nie stwierdzono również zwiększenia częstości infekcji wirusem opryszczki w porównaniu z grupami otrzymującymi placebo oraz IFN β -1a w 12-miesięcznym badaniu TRANSFORMS [19].

Od czasu uzyskania rekomendacji *Food and Drug Administration* w Stanach Zjednoczonych w 2010 roku do leczenia fingolimodem włączono 6000 chorych z RRMS. W celu poprawy bezpieczeństwa leczenia fingolimodem w dawce 0,5 mg/dobę doustnie zalecono następujące zasady postępowania: kontrolę morfologii krwi obwodowej w czasie 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii, ocenę aktywności enzymów wątrobowych, stężenia bili-

rubiny, badanie elektrokardiograficzne (kontrola u chorych przyjmujących β -adrenolityki, antagonistów wapnia, leki przeciwwarystyczne klas I–III, u chorych z blokiem przedsionkowo-komorowym II stopnia i wyższym w wywiadzie, chorobą węzła zatokowego, wydłużonym odstępem Q-T, chorobą niedokrwienną serca, rytmem serca < 55/min lub niemiarynością pracy serca) [24]. Podstawowe badanie okulistyczne powinno być przeprowadzone u wszystkich chorych przed rozpoczęciem leczenia (w UE zalecane tylko u chorych obciążonych czynnikami ryzyka). U pacjentów, którzy nie chorowali na ospę wietrzną bądź nie byli przeciw niej szczepieni, należy rozważyć wykonanie badań serologicznych. W przypadku braku przeciwciał należy wziąć pod uwagę szczepienia przeciw tej chorobie (podanie leku miesiąc po szczepieniu). Przed i w czasie 6 godzin po podaniu pierwszej dawki fingolimodu należy kontrolować tętno i ciśnienie tętnicze. W czasie leczenia należy unikać szczepień szczepionkami atenuowanymi. W UE zalecana jest kontrola liczby limfocytów i przerwanie leczenia w przypadku zmniejszenia ich liczby poniżej $0,2 \times 10^9/l$. Badanie okulistyczne powinno być wykonane 3–4 miesiące po rozpoczęciu leczenia fingolimodem oraz za każdym razem, gdy pacjent zgłasza zaburzenia widzenia; w szczególności dotyczy to chorych na cukrzycę i po przebytych zapaleniu naczyń. Jeśli istnieją wskazania, należy wykonać badania spirometryczne. Aktywność enzymów wątrobowych powinna być monitorowana w regularnych odstępach czasu (w UE — 1., 3., 6. miesiąc leczenia). Kobiety w wieku rozrodczym zaleca się stosowanie skutecznej antykoncepcji.

Trwa próba kliniczna leczenia fingolimodem pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (INFORMS study). Według ostatnich danych, obejmujących 5-letnią obserwację leczenia DMT, tylko 33% chorych reaguje na nią pozytywnie. W 37% przypadków jest zalecana zmiana leku, a u 12% pacjentów — zastosowanie leku II rzutu [25]. Obserwacje kliniczne wskazują, że ponad 45% chorych nieodpowiadających na leczenie DMT miało wieloogniskowy początek choroby, wyższy stopień niewydolności ruchowej w *Expanded Disability Status Score* (> 4,0 pkt.) oraz więcej niż dwa aktywne ogniska T1-zależne (Gd+) w MR. Zatem należy sądzić, że grupa wymagająca terapii lekami II rzutu (fingolimod, natalizumab) jest znacznie większa niż dotychczas uważano i decyzję o zmianie leczenia można podjąć już po rocznej terapii DMT (*non-responders*).

Wniosek

Stosowanie fingolimodu powoduje istotny wzrost odsetka chorych z RRMS bez progresji choroby, niezależnie od: wieku, płci, wcześniejszego leczenia, liczby rzutów poprzedzających leczenie fingolimodem, liczby ognisk Gd+ oraz objętości ognisk T₂-zależnych w MR.

PIŚMIENNICTWO

- Aktas O., Küry P., Kieseir B., Hartung H.P. Fingolimod is a potential novel therapy for multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.* 2010; 6: 373–382.
- Hla T., Brinkmann V. Sphingosine 1-phosphate (S1P). Physiology and the effects of S1P Receptor modulation. *Neurology* 2011; 76 (supl. 3): S3–S8.
- Pinschewer D.D., Brinkmann V., Merkler D. Impact of sphingosine 1-phosphate modulation on immune outcomes. *Neurology* 2011; 76 (supl. 3): S15–S19.
- Miron V. E., Darlington P.J., Ludwin S.K., Jour A.A., Kennedy T.E., Antel J.P. The immunomodulator fingolimod (FTY 720) increases myelin production following demyelination of organotypic cerebellar slices. *Neurology* 2009; 72 (supl. 3): A421.
- Miron V. E., Schubart A., Antel J.P.: Central nervous system-directed effects of FTY 720 (fingolimod). *J. Neurol. Sci.* 2008; 274: 13–17.
- Kirisakk P., Mahad D.J., Callahan M. K. i wsp. Expression of CCR7 in multiple sclerosis implication for CNS immunity. *Ann. Neurol.* 2004; 55: 627–638.
- Miron V.E., Jung C.G., Kim H.J. i wsp. FTY 720 modulates human oligodendrocyte progenitor process extension and survival. *Ann. Neurol.* 2008; 63: 61–71.
- Coelho R.P., Payne S.G., Bittman R. i wsp. The immunomodulator FTY 720 has a direct cytoprotective effect in oligodendrocyte progenitors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007; 323: 626–635.
- Sallusto F., Lenig D., Forster R. i wsp. Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions. *Nature* 1999; 401: 708–712.
- Mehling M., Lindberg R., Raulf R. i wsp. Th17 central memory T cells are reduced by FTY 720 in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 75: 403–410.
- Matoubian M., Lo C.G., Cinamon G. i wsp. Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. *Nature* 2004; 427: 355–360.
- Mehling M., Johnson T.A., Antel J. i wsp. Clinical immunology of the sphingosine 1-phosphate receptor modulator fingolimod (FTY 720) in multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 76 (supl. 3): S20–S27.
- Wójkowska D., Gąbiński A. Limfocyty Th17 w patogenezie doświadczalnego modelu stwardnienia rozsianego. *Aktualn. Neurol.* 2011; 11: 100–105.
- Kappos L., Antel J., Comi G. i wsp. Oral fingolimod (FTY 720) for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 1124–1140.
- O'Connor P., Comi G., Montalban X. i wsp. Oral fingolimod (FTY 720) in multiple sclerosis: two-year results of phase II extension study. *Neurology* 2009; 72: 73–79.
- Montalban X., O'Connor P., Izquierdo G. i wsp. Long-term fingolimod (FTY 720) in relapsing MS: 5-year results from an extension of a phase II, multicenter study show a sustained low level of disease activity. *Mult. Scler.* 2011; 17 (supl. 10): S442–S443.
- Kappos L., Radue E.W., O'Connor P. i wsp. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 387–401.
- Cohen J.A., Barkhof F., Comi G. i wsp. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 402–415.
- Khatri B., Barkhof F., Comi G. i wsp. 24-month efficacy and safety from the TRANSFORMS extension study of oral fingolimod (FTY 720) in patients with relapsing-remitting. *Mult. Scler. Neurology* 2010; 74 (supl. 2): A239 [P03. 125].
- Khatri B., Barkhof F., Comi G. i wsp. Comparison on fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 520–529.
- Barkhof F., Cohen J. A., Montalban X. i wsp. Fingolimod (FTY 720) reduces brain volume loss over 12 months compared with intramuscular interferon beta-1a: subgroup analyses of TRANSFORMS data based on inflammatory disease activity. *Mult. Scler.* 2011; 17 (supl. 10): S406.
- Havrdova E., Kappos L., Cohen J. A. i wsp. Clinical and magnetic resonance imaging outcomes in subgroups of patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis treated with fingolimod (FTY 720): results from the FREEDOMS and TRANSFORMS phase 3 studies. *Mult. Scler.* 2011; 17 (supl. 10): S200.
- Cohen J.A., Chun J. Mechanisms of fingolimod's efficacy and adverse effects in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2011; 69: 759–777.
- Buck D., Hemmer B. Treatment of multiple sclerosis: current concepts and future perspectives. *J. Neurol.* 2011; 258: 1747–1762.
- Romeo M., Martinelli V., Perego E. i wsp. Brain MRI activity after disease-modifying treatment may predict disability progression after 5 years in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Mult. Scler.* 2011; 17 (supl. 10): S15–S16.