

# A FINGOLIMOD CARDIOVASCULARIS HATÁSÁNAK KLINIKAI JELENTŐSÉGE A SCLEROSIS MULTIPLEX KEZELÉSÉBEN

SZÉPLAKI Gábor, MERKELY Béla

Semmelweis Egyetem, Általános Orvosi Kar, Kardiológiai Központ – Kardiológia Tanszék, Budapest

## CLINICAL SIGNIFICANCE OF THE CARDIOVASCULAR EFFECTS OF FINGOLIMOD TREATMENT IN MULTIPLE SCLEROSIS

Széplaki G, MD, PhD; Merkely B, MD, DSc  
Ideggyogy Sz 2012;65(11–12):369–376.

Kapcsolódó



cikk online

A fingolimod szfingozin-1-foszfát-receptor-modulátor anyag, mely hatékonyan alkalmazható a sclerosis multiplex súlyos relapszáló-remittáló kórfelméjének kezelésére. Orális alkalmazása csökkenti az évenkénti relapszusok számát, a központi idegrendszeri laesiók gyulladási aktivitását és az agyi atrofíát mind placebóval, mind intramuscularisan adott interferon- $\beta$ -1a-val szemben.

A gyógyszer a szfingozin-1-foszfát-receptorokon keresztül a cardiovascularis rendszer működését is befolyásolja. A kezelés megkezdését követően átmenetileg sinusbradycardia és a pitvar-kamrai vezetés lassulása jön létre. A hatás már egy órával az első dózis bevitelét követően jelentkezik, és az esetek túlnyomó részében az első 24 órát követően normalizálódik.

A klinikai vizsgálatok eredményei alapján tünetet okozó sinusbradycardia az esetek 0,5%-ában, másodfokú Mobitz I. pitvar-kamrai blokk 0,2%-ban, 2:1 átvezetéssel járó pitvar-kamrai blokk 0,1%-ban alakulhat ki. A sinusbradycardia gyógyszeres kezelésre jól reagál, a nem kívánt cardiovascularis hatások mindegyike regrediált a megfigyelés során. Az elfogadott terápiás dózis mellett nem alakult ki magasabb fokú pitvar-kamrai blokk. Az első dózishatás lecsengését követően hosszú távon a fingolimod minimális vérnyomásemelő hatása érvényesül.

A fingolimodkezelés biztonságosságának szempontjából elengedhetetlen a kezelés megkezdése előtt a kardiológiai kockázat részletes felmérése, az első dózis beadását követő betegmonitorozás és a kezelőorvos jártassága a nem kívánt cardiovascularis hatások ellátásában. Fokozott cardiovascularis kockázat mellett csak akkor kezdhető meg a kezelés, ha a várható előnyök meghaladják a lehetséges kockázatot; ilyenkor kiterjesztett idejű monitorozás szükséges.

**Kulcsszavak:** fingolimod, sclerosis multiplex, szfingozin-1-foszfát, cardiovascularis hatás, bradycardia

Fingolimod is a sphingosine-1 phosphate receptor modulator, which is effective in the treatment of severe relapsing-remitting form of multiple sclerosis. Once daily oral use of fingolimod decreased the annualized relapse rate, inflammatory brain lesion activity and the rate of brain atrophy compared both to placebo and intramuscular administered interferon beta-1a.

The drug targets the cardiovascular system as well via sphingosine-1 phosphate receptors. After initiation of fingolimod therapy transient sinus bradycardia and slowing of the atrioventricular conduction develops. The onset of the effect is as early as 1 hour post administration, while heart rate and conduction normalized in 24 hours in most of the cases.

According to the clinical trials symptomatic bradycardia developed in 0.5% of the cases, responding to the appropriate therapy. The incidence of Mobitz I type II atrioventricular blocks and blocks with 2:1 atrioventricular conduction was 0.2% and 0.1%, respectively. All of these cardiovascular events showed regression during observation and no higher degree atrioventricular blocks were detected at the approved therapeutic dose. Following the first dose effect, fingolimod had a moderate hypertensive effect on long-term.

For the safety of fingolimod treatment detailed cardiovascular risk stratification of all patients, adequate patient monitoring after the first dose and competency in treating the possible side effects is necessary. In patients with increased cardiovascular risks, treatment should be considered only if anticipated benefits outweigh potential risks and extended monitoring is required.

**Keywords:** fingolimod, sclerosis multiplex, sphingosine-1 phosphate, cardiovascular effects, bradycardia

Levelező szerző (correspondent): dr. SZÉPLAKI Gábor,  
Semmelweis Egyetem, Általános Orvosi Kar, Kardiológiai Központ – Kardiológia Tanszék;  
1122 Budapest, Városmajor u. 68. Telefon: (06-1) 458-6810, fax: (06-1) 458-6818.  
E-mail: szeplaki.gabor@kardio.sote.hu

Érkezett: 2012. szeptember 6. Elfogadva: 2012. szeptember 28.

[www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

A fingolimod (FTY720) szfingozin-1-foszfát-receptor (S1PR) -moduláló anyag, melynek alkalmazását nemrég fogadták el hazánkban is a sclerosis multiplex (SM) relapszáló-remittáló kórformájának per os kezelésére<sup>1</sup>. A fingolimodkezelés hatása SM-ben az immunrendszer modulációján alapul, állatkísérletes eredmények azonban azt mutatják, hogy a szer ezenfelül jelentős központi idegrendszeren keresztüli jótékony hatással is rendelkezik<sup>1-8</sup>.

A fingolimodkapszula naponta egyszer orálisan alkalmazva jelentősen csökkentette az évenkénti relapszusok számát és a mágnesesrezonancia-vizsgálattal (MRI) kimutatható gyulladáshoz kapcsolódó aktivitást a fázis II. vizsgálat eredménye alapján<sup>3, 4, 6</sup>. Ezeket az eredményeket két fázis III. vizsgálat erősítette meg: egy kétéves követési idejű placebo-kontrollos vizsgálat (FREEDOMS vizsgálat – FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral therapy in Multiple Sclerosis)<sup>7</sup>, illetve egy egyéves vizsgálat, ahol a fingolimod hatását interferon- $\beta$ -1a (IFN- $\beta$ -1a) intramuscularis adásával hasonlították össze [TRANSFORMS vizsgálat (TRial Assessing injectable interferon vS FTY720 Oral in RrMS)]<sup>5</sup>. A FREEDOMS vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy a naponta orálisan alkalmazott 0,5 mg fingolimodkapszula szignifikánsan csökkentette az évenkénti relapszusok számát, a betegség progressziójának a kockázatát, az idegrendszeri laesiók gyulladáshoz kapcsolódó aktivitását, a szöveti károsodást és agyi atrófiát a placeboval szemben<sup>7</sup>. A TRANSFORMS vizsgálatban 0,5 mg fingolimod 52%-kal csökkentette az évenkénti relapszusok számát az intramuscularisan alkalmazott aktív komparátor IFN- $\beta$ -1a-val szemben, továbbá a központi idegrendszeri laesiókra és az agyi atrófiára is kedvezőbben hatott<sup>5</sup>.

A két klinikai vizsgálat alcsoport-analízisét is figyelembe véve a naponta egy alkalommal orálisan alkalmazott fingolimod hatékonyan csökkentette az éves relapszusrátát, a neurológiai tünetek progresszióját és a gadolíniumhalmozó MRI-laesiók számát<sup>9</sup>. Mindezek alapján elmondható, hogy a fingolimod hatékony terápiás lehetőség az interferon- $\beta$ -ra nem kellően reagáló, és az interferon- $\beta$ -t még

nem kapott, nagy klinikai aktivitású relapszáló-remittáló SM-ben szenvedő betegek számára<sup>9</sup>.

## A fingolimod cardiovascularis hatásainak alapjai

A fingolimod az endogén szfingozin-1-foszfát (S1P) strukturális analógja, hatását az S1PR-ek modulációján keresztül valósítja meg<sup>1</sup>. Ismert, hogy az S1PR-ek nagyszámban fejeződnek ki a cardiovascularis rendszerben is. Az öt S1PR-altípus közül az S1P1-, S1P2- és az S1P3-receptor van jelen az artériás simaizomsejteken és mind az artériás, mind a vénás endotheliumon<sup>10</sup>. Egészségesek körében és az SM kezelésében végzett fázis II. és III. vizsgálatokban is megfigyelték, hogy a fingolimod kezdő dózist követően átmenetileg szívfrekvencia-csökkenés jött létre, illetve néhány esetben a pitvar-kamrai (AV) átvezetés is károsodott<sup>3, 5, 7, 11</sup>. A megfigyelt hatások hátterében a cardiovascularis rendszerben kifejeződő S1PR-ek modulációja áll.

Az S1P és a fingolimod által létrejövő cardiovascularis hatás különböző, amennyiben az S1P1-alreceptoron, illetve az S1P2- vagy S1P3-alreceptorokon keresztül történik aktiváció (**1. táblázat**)<sup>10, 12</sup>. Az endogén S1P nagy mennyiségben van jelen a vérben, a jó affinitás miatt *in vivo* feltehetőleg az összes vascularis S1PR aktivációja bekövetkezik, amely hozzájárul a bazális vascularis tónus és permeabilitás beállításához. A fingolimod koncentrációja és affinitása is jóval kisebb a vascularis S1P2/S1P3 receptorokhoz az endogén S1P-hez hasonlítva, ezért feltehetőleg a gyógyszer önmagában nem fejt ki direkt hatást azokra. Ezzel szemben a fingolimod nagy affinitást mutat az S1P1-receptor-altípushoz, amely átmeneti S1P1-aktivációt hoz létre<sup>10, 12</sup>. Az S1P1-receptor-aktiváció pitvari izomsejteken aktiválja a G-protein-függő káliumcsatornát [G-protein-regulated inward rectifying potassium channel – GIRK (Kir3.1/3.4; IK<sub>Ach</sub>)], mely felelős a bradycardia létrejöttéért<sup>13, 14</sup>. Az AV vezetésben tapasztalt átmeneti zavar pontos mechanizmusa még nem ismert, de feltételezhető, hogy ha-

**1. táblázat.** Az eltérő szfingozin-1-foszfát-receptor-altípusok által közvetített cardiovascularis hatás

	S1P1-receptor		S1P2/S1P3-receptorok	
	hatás	klinikai megjelenés	hatás	klinikai megjelenés
Szívfrekvencia	csökken	bradycardia	–	–
Értónus	vasodilatatio	hypotonia	vasoconstrictio	enyhe hypertonia
Endothel-barrierfunkció	fokozódik	védelem az oedemától	csökken	izolált esetekben maculaoedema

S1P: szfingozin-1-foszfát

sonló mechanizmusok játszanak benne szerepet<sup>11</sup>. A fingolimod nem változtatja meg a QT-intervallumot, feltehetőleg nem okoz repolarizációs zavart<sup>11</sup>.

Az átmeneti S1P1-receptor-aktivációt követően a fingolimod internalizálódik és funkcionális antagonistát hatást fejt ki; a receptoraltípusok közötti dinamikus egyensúlyt az S1P2/S1P3-receptorok aktivációja felé tolja el<sup>10</sup>. Ez a magyarázata a fingolimod első dózisát követő, szívfrekvenciát csökkentő hatás megszűnésének. Hosszú távon az S1P2/S1P3-receptorok által közvetített cardiovascularis hatás marad fenn (**1. táblázat**)<sup>10, 12</sup>.

## A cardiovascularis hatások megjelenési formái és gyakorisága a klinikai tapasztalatok alapján

A fingolimod első dózisának beadását követően átmenetileg dózisfüggő szívfrekvencia-csökkenés és az AV vezetés lassulása jön létre mind egészségesek, mind SM miatt kezelt betegek esetében<sup>3, 5, 7, 11, 15</sup>. E cardiovascularis hatás jelentőségének vizsgálata nélkülözhetetlen a fingolimodterápia biztonságosságának megítélése szempontjából.

A szívfrekvencia csökkenése már egy órával az első dózis bevétele után jelentkezik mind egészségesekben, mind SM miatt kezelt betegek esetében<sup>5, 7, 11</sup>. A minimális szívfrekvencia átlagosan 6–8 órával a fingolimod bevitelét követően alakult ki a TRANSFORMS vizsgálat alcsoport-analízisében, 22/perc átlagos frekvenciacsökkenés volt rögzíthető az elfogadott terápiás dózis (0,5 mg fingolimod/nap) mellett. Húsz óra múlva az átlagos szívfrekvencia a kiindulási értéknél átlagosan 5/perccel volt kisebb, majd egy hónappal az első dózis bevitelét követően érték el a betegek a kiindulási értéket. A FREEDOMS és TRANSFORMS vizsgálatok összesített eredményei alapján a szívfrekvencia csökkenése számottevő részben nem okozott tünetet, az elfogadott terápiás dózis mellett hat óra múlva a betegek csupán 0,5%-ában jelentkezett tünetet okozó bradycardia. Egy esetben sem alakult ki 40/perc alatti frekvencia, 45/perc alatti érték a betegek 1,4%-ában volt észlelhető (0,2% a placebo csoportban)<sup>5, 7</sup>. A tünetek enyhe vagy közepes szédülésérzést, gyengeséget, palpitációt és mellkasi fájdalmat jelentettek, melyek 24 órával a kezelés megkezdését követően minden esetben megszűntek.

Az irodalomban két olyan esetet közöltek, mely a fingolimod késői bradikardizáló hatását vetheti fel. Az első esetben szimptomás sinusbradycardia, majd 7,5 másodperces asystolia lépett fel egy szociopata magatartású, enyhe mentális retardáció

miatt rendszeresen risperidont szedő, 20 éves, SM-ben szenvedő férfi beteg esetében 21 órával a kezelés megkezdését követően<sup>16</sup>. Az asystolia spontán szűnt, a beteg szívfrekvenciája 50/perc körüli értékre emelkedett, majd 48 órával a kezelés megkezdését követően normalizálódott. A fingolimod direkt kóroki hatása az együttesen szedett risperidon miatt ebben az esetben nem egyértelmű, mivel ismert a risperidon asystoliát okozó hatása<sup>17</sup>. A második esetben 30 éves, SM-ben szenvedő betegnél a fingolimod adását követően 27 órával alakult ki szédüléssel járó sinusbradycardia, amely jól reagált atropinra<sup>18</sup>. A megfigyelés során a kezelés megkezdését követően 39 órával rögzítették a minimális szívfrekvencia-értéket, a frekvencia egy hét alatt normalizálódott.

A fingolimod sinusbradycardiát okozó hatása az S1P1-receptorok által közvetített GIRK-csatorna aktivációján keresztül jön létre<sup>13</sup>. A hatás kialakulása molekulárisan nagymértékben hasonlít a vegetatív idegrendszer által muszkarinerg receptorokon keresztül közvetített bradikardizáló hatáshoz. Egészségesek vizsgálati eredményei szerint a fingolimod használata nem befolyásolja a szimpatikus idegrendszeri szabályozást. A szívfrekvencia terhelésre vagy stresszingerekre (cold pressor teszt) megemelkedik<sup>11</sup>, míg  $\beta$ -receptor-blokkolóval együttes adása erősíti a bradikardizáló hatást<sup>19</sup>. Lényeges, hogy az átmeneti bradycardia atropin vagy a  $\beta$ -receptor-agonista isoproterenol hatására jól reagál<sup>20, 21</sup>, mely adott esetben lehetőséget teremt a tünetekkel járó esetek kezelésére. Kalciumcsatorna-blokkolókkal együttes alkalmazása nem erősítette a szívfrekvenciát csökkentő hatást<sup>19</sup>. A fingolimod azonnali dózisfüggő vérnyomáscsökkentő hatása egészségesek esetében is megfigyelhető, azonban mértéke az elfogadott terápiás dózisonál nagyobb 1,25 mg/nap mellett sem jelentős<sup>11</sup>.

A fingolimod első dózisának beadását követően az AV vezetés lassul. Egészségesek esetében az elektrokardiogramon (EKG) az AV átvezetési időt mutató PR-intervallum szignifikáns növekedése az első napon megjelenik, majd hét nap múlva normalizálódik; a hatás dózisfüggő<sup>11</sup>. A FREEDOMS és TRANSFORMS vizsgálatok összesített eredménye alapján az SM-ben elfogadott terápiás dózis mellett hat órával a kezelés megkezdését követően a betegek 4,8%-ában regisztráltak I. fokú, 0,2%-ában II. fokú (Mobitz I.) és 0,1%-ában II. fokú 2:1-es átvezetéssel járó AV blokkot<sup>5, 7</sup>. Másodfokú (Mobitz II.), illetve teljes AV blokkot nem írtak le a vizsgálati populációban. Egy hónappal a kezelés megkezdését követően az AV átvezetés a betegek 2,2%-ában volt kórosan megnyúlt (I. fokú AV blokk), a korábban észlelt Mobitz I. és 2:1-es átvezetéssel já-

ró AV blokk már egy esetben sem állt fenn. Az irodalmi adatok alapján a fingolimod nem okoz repolarizációs zavart, jelentős QT-idő-megnyúlást, nem növeli meg egyes szívritmuszavarok kialakulásának esélyét (pitvarfibrilláció, supraventricularis extrasystolia, ventricularis extrasystolia)<sup>11</sup>; továbbá nem befolyásolja a kamrafunkciót, a vascularis rezisztenciát és a tüdőfunkciót<sup>15</sup>.

Az eredmények értékelésekor figyelembe kell venni, hogy a FREEDOMS és TRANSFORMS vizsgálatok kizárási kritériumai között szerepeltek a cardiovascularis kockázatot növelő állapotok. A FIRST vizsgálat (Cardiac safety of fingolimod 0.5 mg during the first dose observation in 4-month, open-label, multi-center FIRST study in patients with relapsing MS) többcentrumos, nyílt, négy hónapos fázis IIIb klinikai vizsgálat volt, melyben a fingolimod cardiovascularis biztonságosságát értékelték<sup>22</sup>. A vizsgálok ebbe a vizsgálatba azokat, az előző tanulmányokból kizárt betegeket is bevonták, akiknek fokozott volt a cardiovascularis kockázata [egyidejű  $\beta$ -receptor-blokkoló- vagy kalciumcsatornablokkoló-használat, nyugalmi szívfrekvencia 45–54/perc között, II. fokú (Mobitz I.) AV blokk, rekurrens tünetes bradycardia, pozitív billenőasztalteszt]. A tünetes sinusbradycardia kialakulásában nem találtak összefüggést a cardiovascularis kockázattal. Gyakrabban alakult ki tünetmentes I. fokú (4,4% vs. 0,8%) vagy II. fokú Mobitz I. AV blokk (1,7% vs. 0,3%) emelkedett kockázat mellett; magas fokú AV blokkot nem észleltek<sup>22</sup>. A nagy kockázatú betegek 5,5%-ában volt szükséges a hat órát meghaladó monitorozás, míg a többi eset 3,3%-ában. Az egyidejűleg  $\beta$ -receptor-blokkolóval vagy kalciumcsatorna-blokkolóval kezelt betegek kiindulási szívfrekvenciája alacsonyabbnak bizonyult, azonban nem volt összefüggés a tünetes bradycardia, illetve AV vezetési zavarok kialakulásával<sup>22</sup>.

Az akut hatás lecsengését követően hosszú távon a fingolimod S1P2/S1P3-receptorokon keresztüli hatása érvényesül, melynek lényeges eleme a vérnyomást emelő hatás. A kontrollált klinikai vizsgálatok eredményei alapján átlagosan 3 Hgmm szisztolés és 1 Hgmm diasztolés vérnyomás-emelkedés jön létre két hónappal a kezelés megkezdését követően<sup>5, 7</sup>. A betegek 6,3%-ában volt jelen hipertónia a kezelést követően, míg a placebocsoportban ez az érték 3,8%-nak bizonyult.

## **A nem kívánt cardiovascularis hatások megelőzése, lehetséges kezelése**

A fingolimodterápia bevezetése az SM miatt kezelt betegek esetében a szívfrekvencia lassulásával és az

AV átvezetési idő megnyúlásával jár. A hatás reverzibilis, ritkán igényel gyógyszeres vagy egyéb terápia beavatkozást (**2. táblázat**). A nem kívánt cardiovascularis események megelőzésére és időbeli felismerésére a kezelés megkezdését követően minden esetben megfelelő monitorozásra van szükség (**3. táblázat**). Fokozott cardiovascularis kockázat esetén (**4. táblázat**) a kezelés csak akkor kezdhető meg, ha a várható előnyök meghaladják a lehetséges kockázatokat; ilyenkor kiterjesztett idejű monitorozás szükséges.

A fingolimodterápia bevezetését követően mindig kötelező a hatórás monitorozás (**3. táblázat**). Az első dózis beadása előtt és azt követően hat órával a betegről 12 elvezetéses EKG-t kell készíteni. Óránként kötelezően szükséges pulzusszámot, vérnyomást mérni és figyelni a bradycardia tüneteit. A folyamatos, valós idejű monitorozás hat órán keresztül ajánlott. A megfelelő monitorozás az esetlegesen orvosi ellátást igénylő kardiológiai állapotok felismerésének az alapja. Bármely bradyarrhythmiával összefüggő tünet megjelenése esetén, a megfelelő klinikai kezelés után a tünetek megszűnéséig ki kell terjeszteni a beteg monitorozását.

A sinusbradycardia általában tünetmentes, beavatkozást nem igénylő állapot, az alacsony szívfrekvencia önmagában jó prognózist jelent a hirtelen szívhalál kockázata szempontjából az egészséges populációban<sup>23, 24</sup>. Amennyiben a hat óra múlva mért szívfrekvencia-érték a megfigyelés során a legalacsonyabb, a monitorozás idejét legalább két órával szükséges meghosszabbítani (**3. táblázat**). Amennyiben hat óra múlva a frekvencia kevesebb, mint 45/perc, a monitorozás idejét legalább egy éjszakára szükséges kiterjeszteni. A fingolimod nem befolyásolja a sinuscsomónak a vegetatív idegrendszer ingereire adott válaszkészségét<sup>20, 21</sup>. Amennyiben a sinusbradycardia klinikai tüneteket okoz, atropin vagy isoproterenol adásával normalizálható a szívfrekvencia (**2. táblázat**).

Az AV vezetés lassulása önmagában tünetekkel nem jár, beavatkozást még I. fokú AV blokk létrejötté esetén sem igényel (**3. táblázat**). Korábbi vizsgálatunk szerint az I. fokú AV blokk 9,9%-ban mutatható ki aktív élsportolók esetében nyugalmi állapotban, ez az elváltozás nem okoz panaszt<sup>25</sup>. A kezelés hatására másodfokú vagy magasabb fokú AV blokk megjelenése minden esetben a monitorozás meghosszabbítását kell, hogy eredményezze (**2. táblázat**). Mobitz I. másodfokú AV blokk általában nem igényel beavatkozást, tünetmentes esetben elegendő a megnyújtott idejű obszerváció. A 2:1-es átvezetéssel járó másodfokú AV blokk mechanizmusát tekintve az esetek túlnyomó többségében Mobitz I. típusú, tünetmentes esetben a mo-

2. táblázat. A fingolimodkezeléssel összefüggő lehetséges cardiovascularis események

	EKG-jellegzetességek	Előfordulás gyakorisága*		Kezelés
Sinusbradycardia	sinusritmus, frekvencia <55/perc	17,6%	tünetmentes	nem igényel kezelést (monitorozás meghosszabbítása, ha a frekvencia <45/perc vagy a 6. órában mért érték a legalacsonyabb)
		0,5%	tünetekkel járó	0,5–1,0 mg atropin intravénás bolus, szükség esetén hárompercenként ismételve maximum 3 mg-ig; 4–6 óránként ismételhető; isoproterenol folyamatos intravénás infúzióban, szívfrekvencia szerint adagolva nem igényel kezelést
I. fokú AV blokk	PR-intervallum >200 ms	4,8%		nem igényel kezelést
II. fokú (Mobitz I.) AV blokk	a PR-intervallum progresszíven nő, majd egy P-hullámot nem követ QRS	0,2%		monitorozás meghosszabbítása
2:1 átvezetéssel járó II. fokú AV blokk	minden második P-hullám után kimarad a QRS	0,1%		monitorozás meghosszabbítása, perzisztáló blokk esetén a kiváltó tényező elhagyása (pacemakerkezelés)
II. fokú (Mobitz II.) AV blokk	a PR-intervallum állandó, a P-hullámot fix arányban nem követi a QRS	–		monitorozás meghosszabbítása, perzisztáló blokk esetén a kiváltó tényező elhagyása (pacemakerkezelés)
III. fokú AV blokk	AV disszociáció, nincs összefüggés a P-hullám és a QRS között	–		monitorozás meghosszabbítása; perzisztáló blokk esetén a kiváltó tényező elhagyása (pacemakerkezelés)

\*A FREEDOMS és TRANSFORMS vizsgálatok eredményei alapján, hat órával az első dózis beadását követően. AV: pitvar-kamrai

monitorozás meghosszabbítását kell, hogy eredményezze.

2:1-es AV átvezetésnél Mobitz II. mechanizmusra utalhat a kiszélesedett QRS (>120 ms). Másodfokú Mobitz II., illetve III. fokú AV blokk esetén tünetmentes állapotban elegendő a monitorozás meghosszabbítása kardiológiai vagy intenzív osztályon. Perzisztáló esetben mérlegelni kell a kiváltó tényező elhagyását. Tüneteket okozó másodfokú vagy teljes AV blokk esetén az ideiglenes pacemakerterápia a választandó. Ezekben az esetekben, amennyiben a kiváltó tényező elhagyását követően is blokk áll fenn, végleges pacemaker beültetésére lehet szükség. A fingolimodkezeléssel kapcsolatban terápiás dózis mellett ilyen tartós hatást azonban még nem írtak le<sup>2,5,7</sup>.

A fingolimod a biztonságossági vizsgálatok alapján nem befolyásolja a korrigált QT-időt, fel-

tehetőleg nem okoz repolarizációs zavart<sup>11</sup>. Azonban, ha a kezelés során készített EKG-felvétel a QTc-intervallum  $\geq 500$  ms, az obszerváció ideje legalább egy éjszakára meghosszabbítandó. Az irodalomban összesen egy fingolimoddal kezelt beteg hirtelen halálesetét írták le, melynek oka feltehetőleg kamrai ritmuszavar volt<sup>26</sup>. A beteg öt hónapig kapta a gyógyszert, de már a kezelést megelőzően is ismert volt a repolarizációs zavara; így a direkt okozati összefüggés nem egyértelmű.

A fingolimodkezelés megkezdése előtt minden esetben szükség van a cardiovascularis kockázat felmérésére. Emelkedett kockázat esetén a beteget ajánlott kardiológus szakorvoshoz utalni (4. táblázat). Minden ilyen esetben egyedileg kell mérlegelni a fingolimodterápia várható előnyeit és a terápiával járó kockázatokat; a kezelés csak akkor kezdhető meg, ha a várható előnyök meghaladják a le-

**3. táblázat.** *A fingolimodkezelés cardiovascularis biztonságosságával kapcsolatos ajánlások a betegek monitorozására*

Minden esetben hatórás monitorozás szükséges

- 12 csatornás EKG az első dózis beadása előtt és hat órával azt követően
- óránként pulzusszám- és vérnyomásmérés, bradycardia tüneteinek monitorozása
- hat órán át folyamatos EKG-monitorozás javasolt

A monitorozás meghosszabbítandó

- bradyarrhythmiával összefüggő tünetek megjelenése esetén, a megfelelő klinikai kezelés után a tünetek megszűnéséig
- legalább két órával, ha a szívfrekvencia az első dózis beadása óta a 6. órában a legalacsonyabb

A monitorozás meghosszabbítandó, legalább egy éjszakán át, ha

- az első dózis monitorozásának ideje alatt gyógyszeres beavatkozásra van szükség
- a 6. órában a szívfrekvencia <45/perc
- a 6. órában az EKG-n új másodfokú AV blokk jelenik meg
- a QTc-intervallum  $\geq 500$  ms
- a monitorozás bármely időpontjában harmadfokú AV blokk jelenik meg

Tervezetten legalább egy éjszakán át tartó monitorozás szükséges

- fokozott cardiovascularis kockázattal járó állapotokban, melyben a fingolimodkezelés várható előnyei meghaladják a lehetséges kockázatokat (**4. táblázat**)

**4. táblázat.** *Fokozott cardiovascularis kockázattal járó állapotok, melyben a fingolimodkezelés csak akkor mérlegelhető, ha a várható előnyök meghaladják a lehetséges kockázatokat*

Ritmuszavar fokozott kockázata esetén

- másodfokú vagy magasabb fokú AV blokk
- sick sinus szindróma vagy sinoatrialis blokk
- anamnézisében tünetekkel járó bradycardia vagy visszatérő ájulás szerepel
- jelentős QT-megnyúlás (férfiakban QTc >450 ms, nőkben QTc >470 ms)

Betegek, akik számára a jelentős bradycardia nehezen tolerálható a társbetegségek miatt

- ismert ischaemiás szívbetegség (beleértve az angina pectorist)
- cerebrovascularis kórkép
- szívinfarktus az anamnézisben
- pangásos szívelégtelenség
- szívleállás az anamnézisben
- nem beállított hypertonia
- súlyos, kezeletlen alvási apnoe

Antiarrhythmias gyógyszeres kezelésben részesülő betegek

Ia osztályú antiarrhythmias szerek

- kinidin
- dizopiramid

III. osztályú antiarrhythmias szerek

- amiodaron
- sotalol

Szívfrekvenciát csökkentő szerek együttes alkalmazása esetén

- $\beta$ -receptor-blokkolók
- kalciumcsatorna-blokkolók
- ivabradin
- digoxin
- antikolinészteráz szerek
- pilokarpin

hetséges kockázatokat. Ilyenkor a fingolimodkezelés megkezdését követően legalább egy éjszakán át kell folytatni az obszervációt.

Ritmuszavar fokozott kockázata esetén első lé-

pésben a fennálló kardiológiai vagy neurológiai állapot kivizsgálása és az irányelveknek megfelelő kezelése szükséges. Másodfokú vagy magasabb fokú AV blokk, sick sinus szindróma vagy sinoatrialis

blokk esetén pacemakerimplantáció lehet indokolt, ezt követően a fingolimodkezelés adott esetben megkezdhető. Tünetes bradycardia, illetve visszatérő syncope esetén részletes kardiológiai és neurológiai kivizsgálás indokolt. Jelentős QT-megnyúlás esetén, amennyiben annak szekunder oka nem azonosítható (például gyógyszer mellékhatás), a beteget szívritmuszavarokkal foglalkozó kardiológiai centrumban kell kivizsgálni.

Ha a jelentős bradycardia feltehetőleg nehezen tolerálható a fennálló társbetegségek miatt, törekedni kell azok megfelelő kezelésére (4. táblázat). Ezt követően az egyedi kockázattól függően a kezelés csak akkor kezdhető meg, ha a várható előnyök meghaladják a lehetséges kockázatokat; a meghosszabbított monitorozás minden esetben szükséges.

Az Ia és III. osztályú antiarrhythmiaszerek (4. táblázat) és a fingolimod együttes alkalmazásáról jelenleg nincs elérhető irodalmi adat. Ismert, hogy ezek az antiarrhythmiaszerek befolyásolják a repolarizációt és megnövelik a *torsades de pointes* ritmuszavar kialakulásának esélyét, melynek egyik fő veszélye a bradycardia. A fingolimod dóziszfüggő szívfrekvenciát csökkentő hatása miatt, amennyiben az Ia, illetve III. osztályú szerek nem hagyhatók el, a kezelés nem javasolt.

A szívfrekvenciát csökkentő szerek és a fingolimod együttes adásakor kifejezettebb bradycardiára kell számítani (4. táblázat), főként  $\beta$ -receptor-blokkolók esetében<sup>19</sup>. A kardiológusnak kell felülvizsgálni ezeknek a gyógyszereknek az indikációját és törekedni azok elhagyására. A FIRST vizsgálat eredményei szerint az egyidejűleg  $\beta$ -receptor-blokkolóval vagy kalciumcsatorna-blokkolóval kezelt betegek esetében nem volt összefüggés a tüneteket okozó bradycardia, illetve az AV vezetési zavarok kialakulásával<sup>22</sup>. Ezekben az esetekben az

egyedi kockázatbecslés alapján a fingolimodkezelés adott esetben megkezdhető, hangsúlyos azonban a kiterjesztett idejű monitorozás. Az ivabradin, digoxin, pilokarpin és az antikolinészteráz gyógyszerek fingolimoddal együttes alkalmazásáról nincs elérhető irodalmi adat, törekedni kell azok lecséréltésére. Amennyiben a várható előny meghaladja a lehetséges kockázatokat a szívfrekvenciát csökkentő szereket szedő betegcsoportban, a kezelést legalább egy éjszakán át tartó monitorozás mellett lehet elkezdeni.

## Összefoglalás

Az orális fingolimodkezelés igen ígéretes és hatékony terápia a relapszáló-remittáló SM kezelésében. A gyógyszer az S1PR-eken keresztül befolyásolja a cardiovascularis rendszer működését is. A kezelés megkezdését követően átmenetileg sinusbradycardia és az AV vezetés lassulása jöhet létre. A tüneteket okozó vagy orvosi beavatkozást igénylő cardiovascularis mellékhatások előfordulása kicsi. A fingolimodkezelés biztonságosságának szempontjából elengedhetetlen az előzetes kardiológiai kockázatbecslés, a kezelés megkezdését követő betegmonitorozás és a kezelőorvos jártassága az első dózis beadását követő nem kívánt hatások ellátásában. Hosszú távon a cardiovascularis kockázat növelésének elkerülése céljából feltétlenül javasolt a hypertoniabetegség időbeli felismerése és az irányelveknek megfelelő kezelése.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

*A munka a Semmelweis Egyetem Magiszter Program (TÁMOP-4.2.2/B-10/1-2010-0013) és a Bolyai János Kutatási Ösztöndíj segítségével készült el.*

## IRODALOM

1. Tar L, Vécsei L. Fingolimod therapy in multiple sclerosis - The issue of the pathomechanism. *Ideggyogy Sz* 2012; 65(3-4):83-100.
2. Cohen JA, Chun J. Mechanisms of fingolimod's efficacy and adverse effects in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2011;69:759-77.
3. Kappos L, Antel J, Comi G, et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;355:1124-40.
4. O'Connor P, Comi G, Montalban X, et al. Oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis: two-year results of a phase II extension study. *Neurology* 2009;72:73-9.
5. 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.
6. Comi G, O'Connor P, Montalban X, et al. Phase II study of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis: 3-year results. *Mult Scler* 2010;16:197-207.
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. 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. Jakab G. A „FREEDOMS” és „TRANSFORMS” hármas fázisú vizsgálatok klinikai és MRI-eredményei. *Ideggyogy Sz* 2012;65(5-6):207-8.
10. Brinkmann V, Baumruker T. Pulmonary and vascular pharmacology of sphingosine 1-phosphate. *Curr Opin Pharmacol* 2006;6:244-50.

11. *Schmouder R, Serra D, Wang Y, et al.* FTY720: placebo-controlled study of the effect on cardiac rate and rhythm in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2006;46:895-904.
12. *Brinkmann V.* Sphingosine 1-phosphate receptors in health and disease: mechanistic insights from gene deletion studies and reverse pharmacology. *Pharmacol Ther* 2007;115:84-105.
13. *Koyrakh L, Roman MI, Brinkmann V, Wickman K.* The heart rate decrease caused by acute FTY720 administration is mediated by the G protein-gated potassium channel I. *Am J Transplant* 2005;5:529-36.
14. *Liliom K, Sun G, Bunemann M, et al.* Sphingosylphosphocholine is a naturally occurring lipid mediator in blood plasma: a possible role in regulating cardiac function via sphingolipid receptors. *Biochem J* 2001;355:189-97.
15. *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.
16. *Espinosa PS, Berger JR.* Delayed fingolimod-associated asystole. *Mult Scler* 2011;17:1387-9.
17. *Smiler B.* Risperidol and asystole. *Anesth Analg* 2004;99:623.
18. *Faber H, Fischer HJ, Weber F.* Prolonged and symptomatic bradycardia following a single dose of fingolimod. *Mult Scler* 2012 Jun 22. [Epub ahead of print]
19. *Kovarik JM, Lu M, Riviere GJ, et al.* The effect on heart rate of combining single-dose fingolimod with steady-state atenolol or diltiazem in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:457-63.
20. *Kovarik JM, Riviere GJ, Neddermann D, Maton S, Hunt TL, Schmouder RL.* A mechanistic study to assess whether isoproterenol can reverse the negative chronotropic effect of fingolimod. *J Clin Pharmacol* 2008;48:303-10.
21. *Kovarik JM, Slade A, Riviere GJ, et al.* The ability of atropine to prevent and reverse the negative chronotropic effect of fingolimod in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:199-206.
22. *Comi G, Kappos L, Palace J, et al.* Cardiac safety of fingolimod 0.5 mg during the first dose observation in 4-month, open-label, multi-center FIRST study in patients with relapsing MS. 64th Annual AAN Meeting 2012; S41.003.
23. *Seccareccia F, Pannoizzo F, Dima F, et al.* Heart rate as a predictor of mortality: the MATISS project. *Am J Public Health* 2001;91:1258-63.
24. *Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P.* Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med* 2005;352:1951-8.
25. *Kiss O, Sydó N, Édes E, Vargha P, Merkely B.* Elektrokardiográfia a sportolói szűrésben. VII. Aritmia és Pacemaker Napok. Budapest, 2010; p. 8.
26. *Lindsey J, Haden-Pinneri K, Memon N, Buja L.* Sudden unexpected death on fingolimod. *Mult Scler* 2012 Oct;18(10):1507-8.