



### Behandling med S1P receptormodulatorer och risk för makulaödem

#### Bakgrund

Fingolimod (Gilenya®) godkändes 2010 av FDA som det första i en ny klass läkemedel för behandling av multipel skleros (MS). Fingolimod verkar genom att modulera sfingosin-1-fosfatreceptorn (S1P)<sup>1</sup>. De stora registreringsstudierna visade på en risk för utveckling av makulaödem vid behandling med S1P-receptormodulatorer. Detta tillstånd kallas fingolimod associated macular edema (FAME)<sup>2</sup>. Risken för FAME är dosrelaterad och kan variera från 0–0,5% vid en dos på 0,5mg dagligen, till 2,2% vid en dos på 5mg dagligen<sup>3-5</sup>. Diabetes, genomgången venocklusion och uveit utgör riskfaktorer för FAME<sup>6</sup>. Vid uppkomst av makulaödem ger utsättning av läkemedlet oftast regress av ödemet och förbättring av synskärpan. Gängse behandling vid makulaödem (topiskt kortison eller NSAID, kortisoninjektioner och anti-VEGF) har använts som behandling mot FAME framför allt i syfte att behålla S1P-receptormodulatorn. Effekten av denna behandling mot FAME, utan utsättning av S1P-receptormodulatorn, har varit varierande. Utsättning av läkemedlet är oftast det enda som påverkar FAME.

De senaste åren har ytterligare S1P-receptormodulatorer (ex. siponimod; Mayzent®, ozanimod; Zeposia® och etrasimod; Velsipity®) kommit ut på marknaden. Dessa preparat används mot både MS och ulcerös kolit. Risken för utveckling av makulaödem vid behandling med dessa nyare preparat har visat sig vara betydligt mindre jämfört med risken vid behandling med fingolimod<sup>7-9</sup>.

#### Rekommendation

MRKs styrelse har tagit del av befintlig evidens och med hänsyn till kostnadseffektivitet rekommenderar vi följande avseende ögonkontroller vid behandling med S1P-receptormodulator:

- Ingen ögonundersökning behövs innan insättning av S1P-receptormodulator.
- Förskrivande läkare bör fråga patienten om ovan nämnda riskfaktorer för makulaödem såsom diabetes, tidigare retinalvensocklusion och/eller irit/uveit (termen "ögoninflammation" är alltför ospecifik).
- Vid en eller flera riskfaktorer bör patienten bli undersökt med ögonbottenfoto + OCT, 4–6 månader efter insättning av S1P-receptormodulatorn. Bilderna kan granskas av vårdpersonal med kompetens att bedöma enklare näthinnebilder. En mer omfattande ögonundersökning inkluderande visusprovning och läkarundersökning i spaltlampa är ej indicerad. Undersökning kan även ske hos privatpraktiserande optiker med tillgång till fundus- och OCT kamera.
- I annat fall bör förskrivande läkare informera patienten om risken för utveckling av makulaödem. Patienten bör instrueras att kontakta optiker vid synsymptom som exempelvis subakut synnedsättning, färgsinnesstörning, sämre kontrastseende och krokseende.
- Vid bekräftat makulaödem skall andra orsaker än läkemedelsrelaterat ödem uteslutas. Detta behöver ske genom en mer omfattande ögonundersökning på ögonklinik.
- Vid bedömning att makulaödemet är verkligen relaterat till S1P-receptormodulatorn, ska förskrivande läkare meddelas om diagnos för att ta ställning till utsättning eller dosändring av läkemedlet. Uppföljning av ögonstatus ska ske på ögonklinik. Vid beslut om fortsatt behandling

med S1P-receptormodulator ska behandlande ögonläkare fortlöpande informera/uppdatera förskrivande läkare om sjukdomens utveckling och/eller behandlingens effekt.

## Referenser

1. Mandala S. Alteration of Lymphocyte Trafficking by Sphingosine-1-Phosphate Receptor Agonists. *Science (80- )*. 2002;296(5566):346-349.
2. Jain N, Bhatti MT. Fingolimod-associated macular edema: Incidence, detection, and management. *Neurology*. 2012;78(9):672-680.
3. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):387-401.
4. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):402-415. doi:10.1056/NEJMoa0907839
5. Salvadori M, Budde K, Charpentier B, et al. FTY720 versus MMF with Cyclosporine in de novo Renal Transplantation: A 1-Year, Randomized Controlled Trial in Europe and Australasia. *Am J Transplant*. 2006;6(12):2912-2921.
6. Zarbin MA, Jampol LM, Jager RD, et al. Ophthalmic Evaluations in Clinical Studies of Fingolimod (FTY720) in Multiple Sclerosis. *Ophthalmology*. 2013;120(7):1432-1439
7. Coyle PK, Freedman MS, Cohen BA, Cree BAC, Markowitz CE. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis treatment: A practical review. *Ann Clin Transl Neurol*. 2024 Apr;11(4):842-855
8. Muñoz-Ortiz J, Reyes-Guanes J, Zapata-Bravo E, Mora-Muñoz L, Reyes-Hurtado JA, Tierradentro-García LO, Rojas-Carabali W, Gómez-Suarez M, de-la-Torre A. Ocular adverse events from pharmacological treatment in patients with multiple sclerosis-A systematic review of the literature. *Syst Rev*. 2021 Oct 28;10(1):280
9. Dubinsky MC, Wu J, McDonnell A, Lazin K, Goetsch M, Branquinho D, Modesto I, Armuzzi A. Low Incidence of Macular Edema and Other Ocular Events in the Etrasimod Development Program. *J Crohns Colitis*. 2024 Nov 22;jjae173.