

# Sclerosis multiplex: Immunomoduláns kezelések algoritmusai



Trauninger Anita  
PTE Neurológiai Klinika  
2013

# Sclerosis multiplex

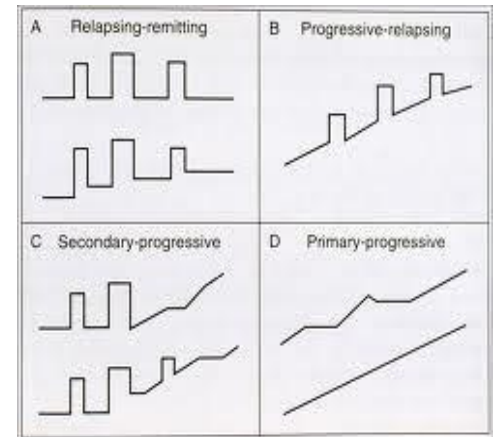
- Magyarországon 6-8000 SM beteg él
- Évente 300-500 új eset kerül diagnosztizálásra
- Nőkben kétszer gyakoribb

- 10-15% primer progresszív lefolyású
- 60-85% relapsáló-remittáló formaként kezdődik
- 5-10% progresszív relapsáló forma

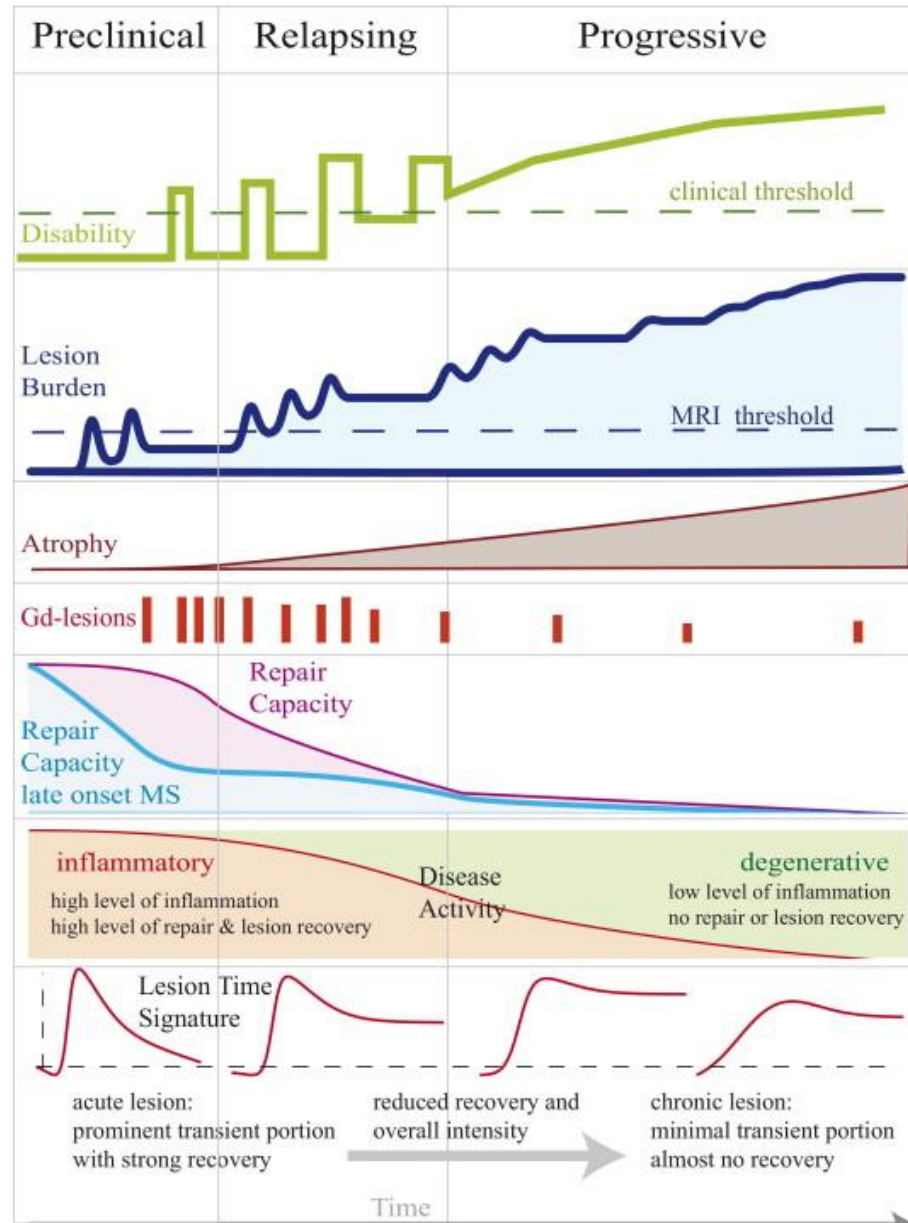
- 20-30% benignus (15 év múlva is teljesen funkcióképes)
- 10-20% malignus

• kezelés nélkül 10 év alatt a betegek 40%-a szekunder progresszív stádiumba jut

• betegek nagyobb részénél **15 év után mozgáskorlátozottság alakul ki** ( 50% segédeszközt használ, 30% kerekesszékhez kötött)

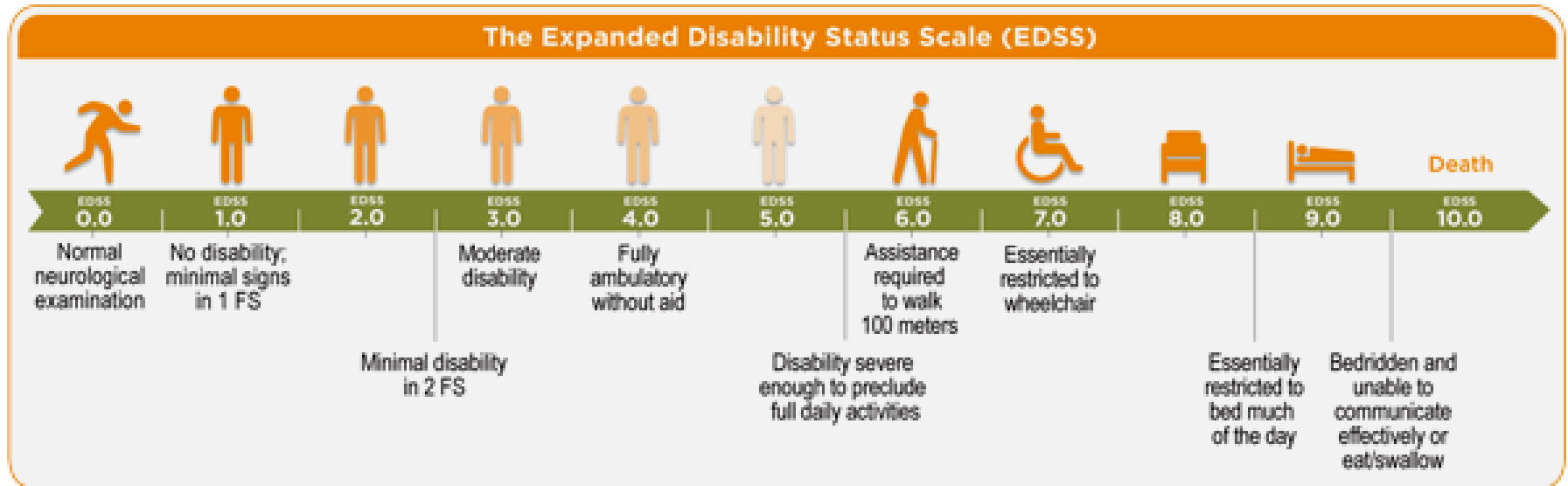


# SM patofiziológiai jellegzetességei



# Betegség súlyosságát jellemző mutatók

## 1. Neurológiai statusban észlelhető kórjelek : EDSS score



### Különböző idegrendszeri funkciók megítélése

vizuális, agytörzsi, piramispálya, sensoros rendszer, cerebellaris, hólyag/bélműködés, mentális

### Járásteljesítmény

EDSS 4-5.5 segédeszköz nélkül, 6-6.5 segédeszközzel történő járás

# Betegség súlyosságát jellemző mutatók

## 2. MSFC- Multiple sclerosis **functional** composite

- 25 foot timed walk test: avt-i funkciók
- 9 hole peg test: fvt-i funkciók
- PASAT: gondolkodás

## 3. Éves **relapsus/ shub ráta**

## 4. Betegség **radiológiai aktivitását** mutató MR felvételen látható lesiok T2, FLAIR hyperintens laesiok, black hole, agyi atrophia

## 5. **Életminőséget** vizsgáló módszerek pl. MSNCol54, fatigue, depressio

## 6. **Finomabb mentális funkciókat** mérő tesztek mentalizáció, arcok, szemek test, faux pas

# Miért kezeljük a betegeket?

A másodlagos axonális károsodás mértékét az idegrendszeri plaszticitás egy határon túl nem kompenzálja

RR SM-ben az axonkárosodás mértéke leginkább a gyulladáshoz kapcsolódó folyamatok következménye

melyről bizonyított, hogy az INF, GA és 2.3. vonalbeli készítmények csökkentenek



# SM kezelése

- 1. Relapsusok/shubok kezelése
- 2. Progresszió késleltetése- immunmoduláns kezelés
- 3. Specifikus károsodások tüneti kezelése

## Rövidtávú célok (3-5 év)

- **relapsus ráta csökkentése**, relapsusig terjedő időszak nyújtása
- teljes relapsus mentesség elérése
- maradandó károsodás, rokkantság elkerülése **EDSS score ≤ 3**
- kognitív károsodás elkerülése
- hangulatzavar és szociális izoláció elkerülése

# Hosszútávú célok

- korai terápia kezdettel rokkantságot jelentő EDSS 6 idejének elnyújtása 10 év fölé
  - EDSS 4 középsúlyos rokkantság ált 6-10 év alatt jelenik meg=  
**szekunder progresszív állapot kezdete** általában
  - EDSS 6 betegek 50%-a 15-20 év alatt éri el
  - EDSS 7- 30 év
- terápiák **biztonságos** alkalmazása
- betegségből adódó szövődmények és **halálozás csökkentése**
  - SM betegek 50%-a betegség szövődményeiből eredően hal meg
  - diagnózistól kezdve 30-40 év túlélés várható- **életminőség**
  - átlagosan 8-12 évvel rövidíti meg a várható élettartamot (mint dohányzás)



## 2. Progressziót mérséklő, immunmoduláns kezelések

### SM súlyossága

- funkcionális értékelő skála (EDSS)
- exacerbációs ráta (shub/év)

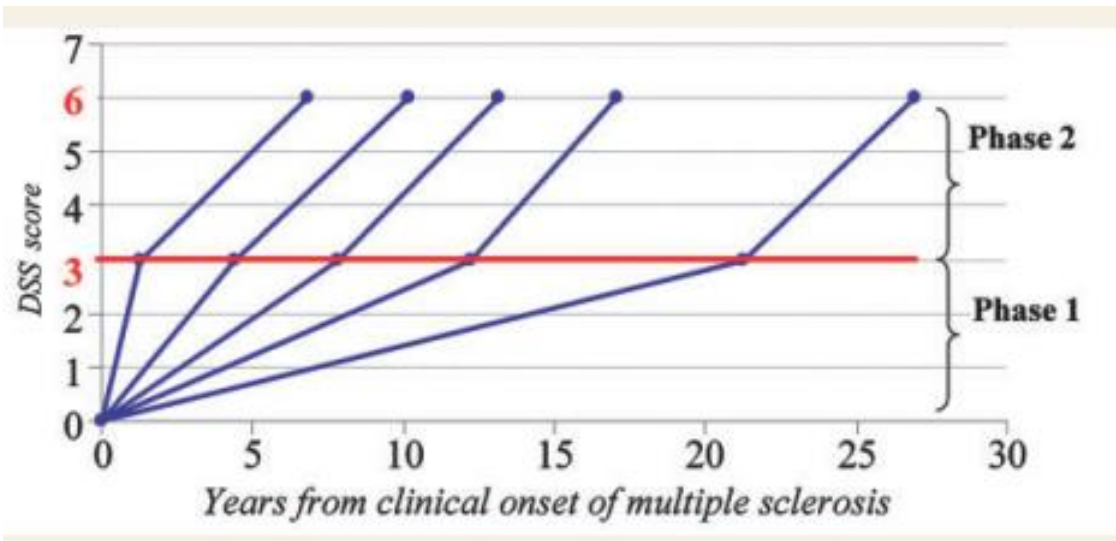
Az első években RR betegek átlagosan 3 évenként 2 exacerbációt szenvednek el

Interferonok, glatiramer-acetát, natalizumab csökkentik a relapszusok kialakulását, központi idegrendszeri gyulladást, rokkantság kialakulását (A)

# Miért kezdjük korán a kezelést?

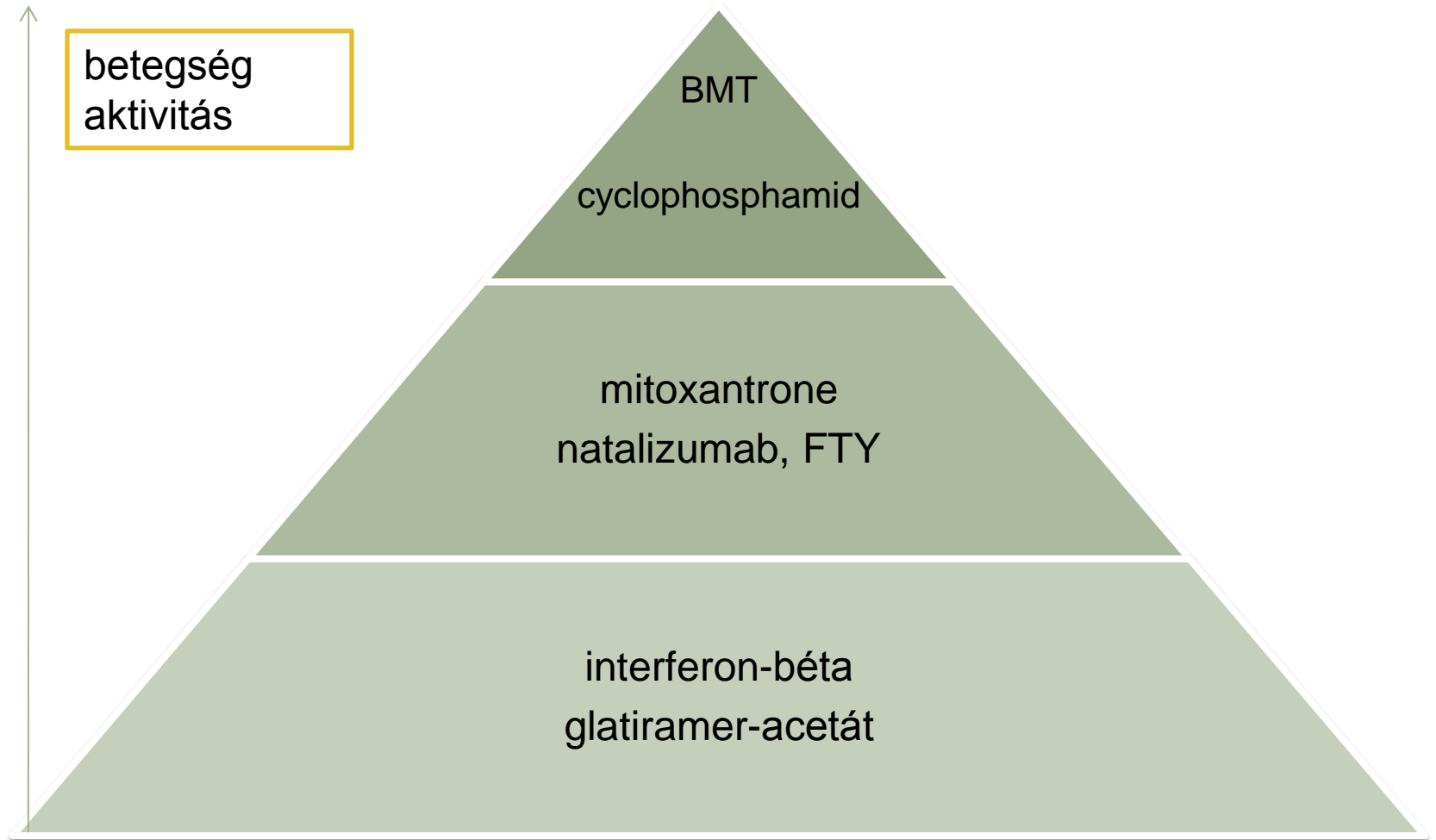
Felfoghatjuk az SM-et két fázisú betegségként

- **1. fázis** EDSS 3-ig tartó időszak változó hosszúságú, valószínűleg a gyulladáshoz kapcsolódó folyamatok állnak a háttérben
  - gyakoribb relapsusok → gyorsabban éri el EDSS 3-at
  - gyógyszerekkel van esélyünk befolyásolni
- **2. fázis** EDSS 3-6 között szinte állandó az eltelt idő
  - degeneratív folyamatok

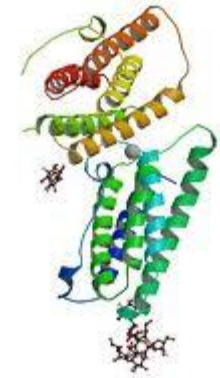


- 1. Első vonalbeli, DMT kezelés
  - CIS radiológiai aktív
  - RRSM
  - INF beta 1b, 1a, GA
- 2. Másod vonalbeli kezelés
  - első vonalbeli kezelés hatástalansága esetén
  - kezdettől aktív, súlyos betegség
  - natalizumab, fingolimod
- 3. Harmad vonalbeli kezelés
  - Súlyos, aktív betegség mitoxantrone, cyclophosphamid, csontvelő transzplantáció
- 4. Új, gyógyszervizsgálatokban szereplő orális készítmények és monoclonalis antitestek helye?
  - elsőként választandó? BG 12, teriflunomid
  - daclizumab, alemtuzumab, ocrelizumab?

# Eszkalációs terápia



# Interferon- $\beta$



- hatásmechanizmusa
  - csökkenti KIR-be migráló T-sejtek számát
  - csökkenti a monocyta aktivációt
  - megváltoztatja a lymphocyta proliferációt
  - csökkenti pro-inflammatorikus cytokinek szintjét (IL12)
  - anti-inflammatorikus cytokinek (IL10,IL4) szintjét növeli
  - csökkenti az antigén prezentációt
- **hatékonysága:**
  - relapsus-remittáló betegeknél **30-33%-al csökkenti éves relapsus rátát**
  - 60%-al csökkenti MR lesio kialakulását

# Interferon- $\beta$ kezelés ajánlása

1. SM kialakulására magas rizikójú csoportban, az első demyelinisatioesemény után (CIS)
2. RR aktív SM betegségben
  - INF- $\beta$  1a im. 3 év alatt 2 relapsus
  - INF- $\beta$  1a sc. és INF- $\beta$  1b sc 2 év alatt 2 relapsus
3. EDSS<5.5
  - 100 m felett segédeszköz nélkül járóképes
4. INF- $\beta$  1b szekunder progresszív SM-ben
  - 10 m-t vagy többet tud menni segítség nélkül
  - legalább 2 relapsus az elmúlt két évben

# Interferon- $\beta$ kezelés megszakítása

- Mellékhatások **nem tolerálhatók**
  - láz, májfunkció emelkedés, injekció lokális reakciói, depresszió
- **Terhesség** tervezése, vagy létrejötte
- **1 év alatt 2 relapsus** lép fel és jelentős maradványtünetek
- Szekunder progresszív forma alakul ki és 6 hónapja fennáll
- A beteg **járásképtelenné** (EDSS $\geq$ 7.0) vált több mint 6 hónapja
- Neutralizáló antitestek
  - EFNS ajánlása: 12, 24 hónap szűrővizsgálat kötő at-ek (BAB), pozitív esetben teszt speciális neutralizáló at-re (NAB), ha 3-6 hónap múlva is magas titerben jelen van a kezelés befejezését ajánlják

# Magyarországon használt interferon- $\beta$ készítmények

Kezelés	Indikáció	Alkalmazás módja	Gyakoriság	Ajánlott tesztek
Interferon- $\beta$ 1b <b>BETAFERON</b> (Bayer )	RR, SPMS-R CIS-MR progresszió	250 ug sc	másnaponta 1x	májfunkció vérkép
Interferon- $\beta$ 1b <b>EXTAVIA</b> (Novartis)	RR, SPMS-R	250 ug sc	másnaponta 1x	májfunkció vérkép
Interferon- $\beta$ 1a <b>AVONEX</b> (Biogen Idec)	RR CIS-MR progresszió	30 ug im	hetente 1 x	májfunkció vérkép
Interferon- $\beta$ 1a <b>REBIF</b> (Merck Serono)	RR CIS-MR progresszió	44 ug sc 22 ug sc	hetente 3x	májfunkció vérkép



# Interferon-béta készítményekről

- 2 és 5 éves követés során **CIS** betegek esetén INF- $\beta$  készítmények kitolják a második attack megjelenésének időpontját placeboval összevetve **(korai kezelés)**
  - INF- $\beta$  1b BENEFIT, INF- $\beta$  1a im CHAMPS, INF- $\beta$  1a sc ETOMS
  - INF- $\beta$  csökkenti **35-50%-al CDMS kialakulását** (BENEFIT 2 év 46%)
  - korai kezeléssel induló betegek MRI laesionak aránya alacsonyabb 60%
  - kognitív teljesítménye jobb
  - 5 éves vizsgálatban 2 évvel később indult betegek EDSS-e, CIS-ben indult kezeléssel megegyező, de 40%-al jobb mint nem kezelt betegeké
  - CIS betegek 50-60%-a relapsus mentes 2 év után kezelés nélkül
    - **magas rizikójú betegek kiválasztása**

# Interferon-béta készítményekről

## Relapsus-remittáló betegek kezelése

	Vizsgálatok időtartama	Relapszus redukció %	MRI laesiok %
INF-beta 1b sc	4 év	<b>33</b>	-60 és -75
INF-beta 1a im	2 év	<b>31</b>	-50
INF-beta 1a sc	2 év	<b>27-33</b>	-75
GA sc	2 év	<b>33</b>	-29

Elsősorban a **közepesen súlyos és súlyos relapsusok** száma csökken INF- $\beta$  1b-vel és ez tartós maradt az 5 éves követésnél is

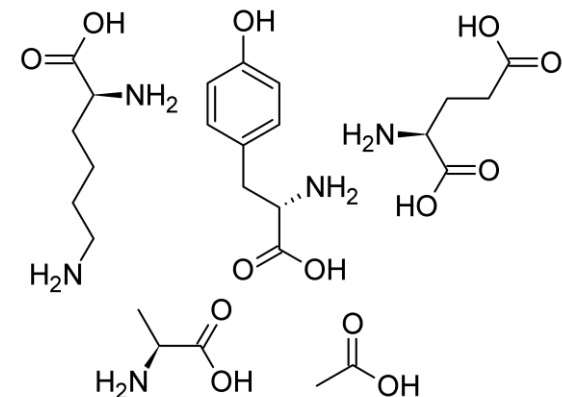
### Összehasonlító vizsgálatok

- EVIDENCE 24 hét, relapsus mentesség **INF- $\beta$  1a sc** 75% ↔ im 63%
- INCOMIN 2 év, relapsus mentesség **INF- $\beta$  1b sc** 51% ↔ INF- $\beta$  1a im 36%
  - EDSS is szignifikánsan alacsonyabb volt, új T2 gócok száma kevesebb volt INF- $\beta$  1b
- BEYOND 2-3.5 év INF- $\beta$  1b- GA, nem találtak különbséget
  - relapsus ráta, EDSS progresszió
  - BECOME- INF-béta 1b chr. black hole-ok száma kevesebb

# Interferon-béta készítményekről

- **Szekunder progresszív SM**-ben, mely relapszusokkal jár INF-béta 1b hatékony (European Study Group on INF-β 1b)
  - utóbbi 2 évben is volt még shub
  - járástávolság 10 m
- INF-béta 1b után követéses vizsgálatokban
  - **16 év után:**
    - gyógyszerbeadással összefüggő mellékhatások gyakorisága egyre csökkent
    - lymphopenia, májfunkció emelkedés, krónikus májbetegség nem alakult ki
    - neutralizáló ellenanyagok jelen voltak, jelentőségük nem ismert
    - a hosszú ideig kezelt betegek ( $\geq 80\%$ ) esetén **kevesebb volt az EDSS 6.0 állapotot elérő**, vagy szekunder progresszív stádiumba jutó betegek aránya
      - EDSS 6: nem kezelt: 12 év ↔ kezelt 20 év
      - szekunder progresszív állapot: nem kezelt 14 év ↔ kezelt 18 év
    - mortalitás alacsonyabb volt placebo csoporthoz képest
  - **21 év után kisebb a SM-el összefüggő halálozás**

# Glatiramer-acetát (Copaxone)



- **Szintetikus peptid** (L-glutamátsav, L-lysin, L-alanin, L-tyrosin), a mely utánozza a myelin basicus protein (MBP), myelinhüvely fő fehérjéjének megjelenését

- T-sejt aktiváció modulációja
- Th 2/Th 1 $\uparrow$  ezáltal, pro-inflammatoricus cytokinek arányának csökkentése
- TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , BD-NGF növelése
- Csökkenti az antigén prezentációt
- neuroprotectiv: T-reg sejt termelést növeli, VAG-on átjutva gátolja a pro-inflammatoricus Th 1 sejteket

- Késlelteti CIS betegeknél a CDSM kialakulását (PRECISE)

- Összehasonlító vizsgálatokban INF- $\beta$ tával elsődleges végpontok tekintetében nem különbözik hatásereősége (BEYOND- INF- $\beta$  1b, REGARD- INF- $\beta$  1a sc)

# Glatiramer- acetát

- RRSM, 2 relapszus elmúlt két évben, EDSS<5
- Copaxone injectio, naponta 1x subcutan injekció (20 mg)
- Jól tolerálható
  - Helyi reakció, későbbiekben **lipoatrophia**
  - **Post-injekciós szindróma:** mellkasi nyomás, palpítáció, kipirulás, szorongás az injekció beadása után kb. 30 perccel
- Kétszeres dózisa nem volt hatékonyabb, per os formula nem hatékonyabb, SPMS-ben nem hatékony

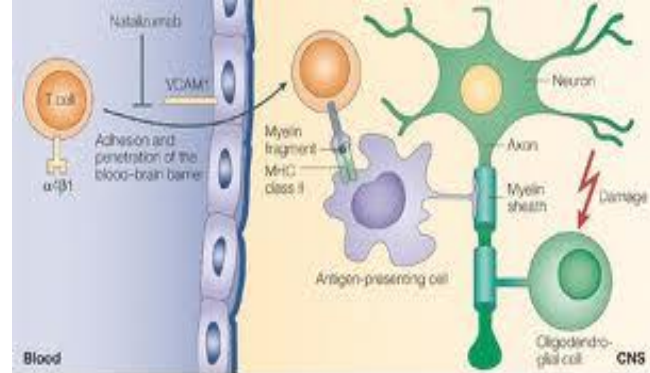
# Natalizumab (Tysabri)

- **Monoclonalis antitest**  $\alpha$ 4-beta-integrin (VLA-4) neutrophilek kivételével valamennyi fvs felszínén megtalálható, VLA-4 és az endothel VCAM-1 közötti interakciót gátolja  
lymphocyták VAG-on történő migrációját gátolja

- AFFIRM 2 év alatt **67%**-os volt a relapsus mentesség
- ARR **68%** ↓
- 14%-ban radiológiai aktivitás mentesség
- szignifikánsan alacsonyabb volt az új T2, és Gd+T1 gócok száma (**80/96%**), mint placebo csoportban

Javasolt:

- **elsőként választott INF, GA kezelésre nem reagál megfelelően, 1 éven belül 1 shub, vagy MR-en 1 Gd+, vagy nem tolerálja a kezelést**
- kórlefolyás **kezdetétől fogva súlyos** (2 funkciókárosodással járó shub/1 év, vagy 1-nél több Gd + /1 év)
- Shub előtt járóképes EDSS<5



Nature Reviews | Drug Discovery

# Natalizumab

- Tysabri 300 mg, havonta 1x iv.
- Mellékhatások:
  - fejfájás, fáradékonyság, húgyúti fertőzés
  - allergiás reakció betegek 9%-nál jelennek meg, 6%-nál tartósan megmaradnak
- **PMLE** kialakulása fokozott JCV pozitív és korábban immunszuppresszáns kezelésben részesült betegeknél
  - fokozott ellenőrzés (kontroll MR)
  - plasmapheresis (antivirális szerek bizonyítottan nem hatékonyak)
  - kezelés után IRIS, steroid kezelés

JCV negatív	JCV pozitív		
1: 10 000	Immunszuppresszáns th. nem volt	IMS pozitív	
	2 év alatt	1: 1785	1:625
	2 év felett	1: 217	1: 85

# Mitoxantrone

- RR, SPSM, PRSM immunszuppresszív kezelés
- 18-55 év
- **Progresszió** 18 hónap alatt legalább 1 pont növekedés EDSS
- Közepes fokú mozgáskorlátozottság **EDSS 3-6**
- INF, GA vagy natalizumab nem volt hatékony
- 3 havonta infusio 12 mg/m<sup>2</sup> (max. 140 mg/m<sup>2</sup>)
- BKF ECHO, EF≥50% esetén kezdhető
- Minden kezelés előtt EF és rutin hematológiai paraméterek ellenőrzése
- 100 mg/m<sup>2</sup> felett kardiológiai monitorozás kötelező
  
- **AML** kockázata fokozott **1:200** halálozás 50%

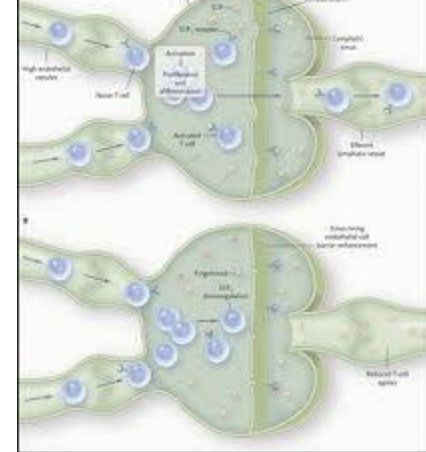


# Cyclophosphamid

- Alkiláló ágens DNS-RNS keresztkötés, protein szintézis gátlása
- Súlyos állapotú, progresszív betegség esetében
- 1-3 havonta iv adva 3 évig inductios terápiként
- Másodlagos malignitás aránya 100 g felett kifejezetten magas
- Mellékhatások:
  - cardiomyopathia
  - haemorrhagiás cystitis
  - infertilitás: oligozoospermia, amenorrhoea

# Új orális készítmények

## FINGOLIMOD (FTY720), GILENYA



- Sphingosin-1-P receptor agonista, lymphocyták felszínére leköttődik, ezután internalizálódik a receptor, S1P-R szükség van a lymphocyták nyirokcsomóból történő kilépéshez
- INF-béta 1a im-val hasonlították össze (TRANSFORMS)
  - **54%**-os relapsus csökkenés, új MR lesiok **80%**
- 0.5 mg/nap, RR-SM
- Mellékhatások
  - bradycardia, hypertonia, macula oedema
  - vírusinfekciók: HS encephalitis, VZV
    - bőr malignitás: basalioma, melanoma
- USA, elsőként választandó (2010 szept)
- EMA által befogadott, Magyarországon **aktív betegek** számára, **második vonalban választható, egyedi méltányosság**

# Egyéb új orális készítmények

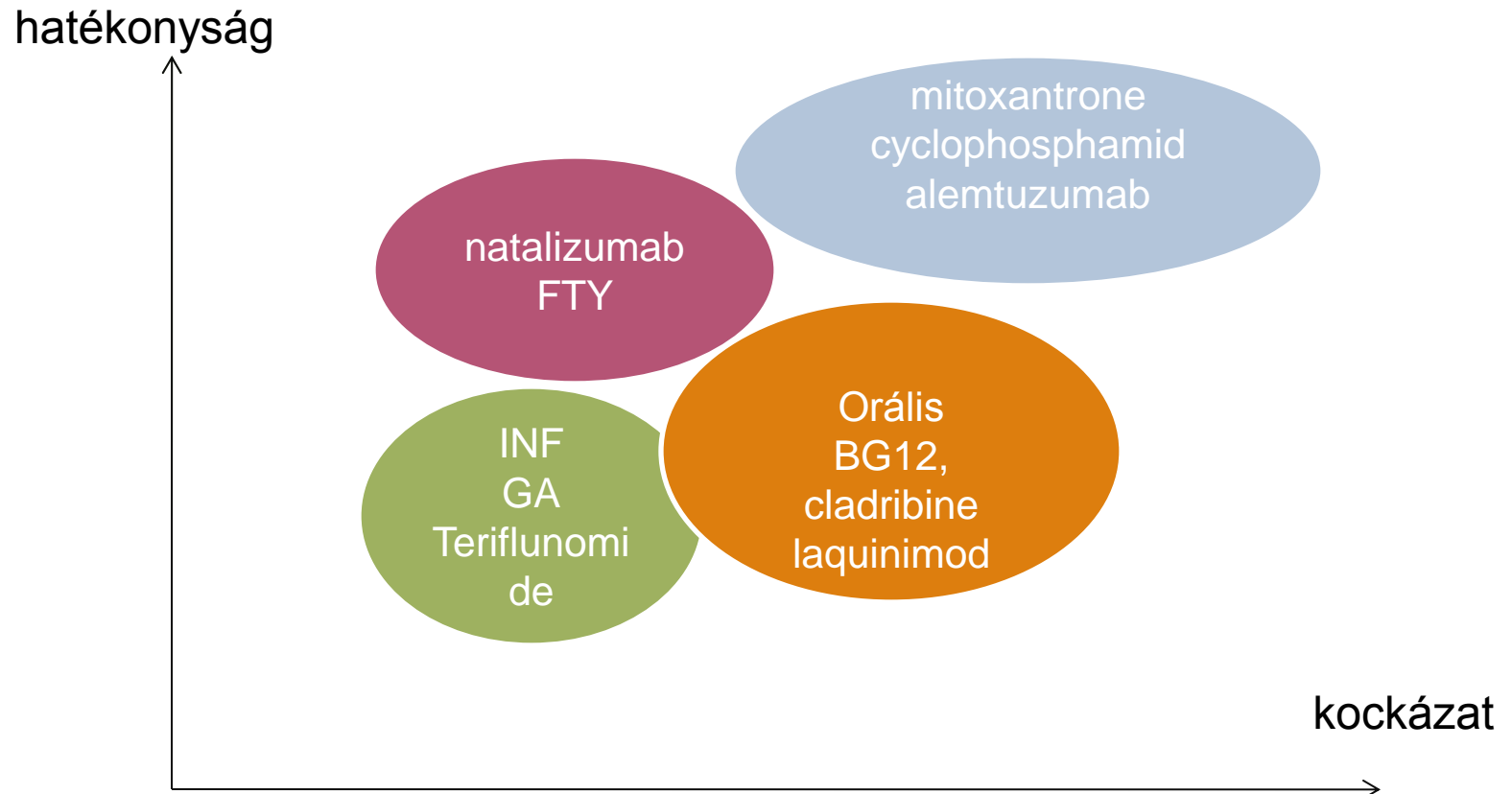
	Hatásmechanizmus	STUDY	Mellékhatások
cladribine	adenosin analóg, cytotoxicus lymhocyta, monocyta	CLARITY Ph III relapszus ráta 58%↓	thrombocytopenia leukopenia infekciók, malignitás visszavont
<b>teriflunomide</b> <b>AUBAGIO</b> FDA 2012 sep RR-SM elsővonal	DNS szintézis gátlás (pyrimidine) T, B sejt proliferáció	Ph II, Ph III RR 31%↓ MR 61%↓	májfunkció↑ neutropenia rhabdomyolis alopecia 10% teratogen
laquinimod	Th1/Th2 arány ↓ TGF-β ↑ MHC-II, Th17↓	Ph III MR 37%↓ RR 23%↓ tartós progresszió↓ indukció után fenntartó progresszív SM elsővonalbeli?	köhögés, dyspnoe infekciók malignitás
<b>dimetil-fumarat</b> BG12 <b>TECFIDERA</b> FDA 2012 mar EMA foly	Th2↑ aktivált T-sejt apoptosis (psoriasis)	Ph II MR 83%↓ Ph III RR 50%	májfunkció ↑ hányás infekciók

# Egyéb új kezelési formák

- Monoclonalis antitestek

	Antigén	Alkamazási területe	Felhasználás
rituximab	CD20 B, pre B sejtek felszínén	Hodgkin RA SLE	PMLE!
ocrelizumab	Humanizált CD20 at B sejt deplécio	vizsgálatok alatt	Ph II RR↓ 73% MR új lesio 89%↓
daclizumab	CD25 IL-2 R alfa lánc	vese transzplantáció	INF-bétával együtt RR 50% ↓ Gd+laesiok 80%↓ Gyors NAB termelődés
<b>alemtuzumab</b> <b>LEMTRADA</b> EMA 2013 sep elsővonal FDA 2013 elutasítás	CD52 T, B lymphocyta felszín <b>INDUKCIO</b>	CLL	ITP-fatalis haemorrhagiás stroke, Hashimoto thyreoditis autoimmun nephritis magas infekciós ráta RR 55%↓

# Hatékonyság-kockázat arány



Köszönöm a figyelmet

